SERIE A, N° 4540
N° D'ORDRE : 5387

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Martine LECLERCQ

PREMIÈRE THÈSE

Étude stéréochimique des tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols. Solvolyse des tosylates

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Dichroisme circulaire

Soutenues le 21 mai 1965, devant la Commission d'Examen :

MM. J. P. MATHIEU — Président

A. KIRRMANN
P. MAITTE
GAGNAIRE
} Examinateurs

SERIE A, N° 4540
N° D'ORDRE : 5387

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Martine LECLERCQ

PREMIÈRE THÈSE

Étude stéréochimique des tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols. Solvolyse des tosylates

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Dichroisme circulaire

Soutenues le 21 mai 1965, devant la Commission d'Examen :

MM. J. P. MATHIEU — Président

A. KIRRMANN
P. MAITTE
GAGNAIRE
} Examinateurs

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen... M. ZAMANSKY

MM.	BRELOT	T Analyse supérieure
	PRENANT	T Anatomie et histologie comparée
	GRASSE	T Evolution des êtres organisés
	PREVOST	T Chimie Organique
	WYART	T Minéralo & Cristallo
	TEISSIER	T Zoologie
	MANGENOT	T Biologie végé. (Orsay)
	AUGER	T Physique quantique et relativité
	MONNIER	T Physiologie générale
	PIVETEAU	T Paléontologie
	ROCARD	T Physique ENS
	CARTAN	T Mathématiques ENS
	LAFFITTE N.	T Chimie générale
	COULOMB	T Physique du globe
Mlle	COUSIN	T Biologie animale SPCN
	CHRETIEN	T Chimie minérale
	BOCQUET	T Zoologie
	KASTLER	T Physique ENS
	EPHRUSSI	T Génétique
	RIVIERE	T Géologie SPCN & Sédiment (Orsay)
	GAUTHERET	T Biologie végétale PCB
	LUCAS R.	T Recherches Physiques
	TOHMAS A	T Biologie cellulaire
	ARNULF	T Optique appliquée
	MORAND	T Physique enseignement
	SOLEILLET	T Physique PCB
	FORTIER	T Mécanique exp. des fluides
	DRACH	T Zoologie
	QUENEY	T Météo & Dynamique atmos.
	GALLIEN	T Embryologie
	EICHORN	T Botanique
	DE CUGNAC	T Biologie végétale SPCN
Mlle	CAUCHOIS	T Chimie physique
	THELLIER	T Physique du globe
	L'HERITIER	T Biologie générale Orsay
	GRIVET	T Radioélectricité Orsay
	PONCIN	T Mécanique générale
	DU BREIL	T Arith. & Théorie des nombres
	QUELET	T Chimie organique
	GAGNIARD	T Géophysique appliquée
	CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire
	CUVILLIER	T Micropaléontologie
	JUNG	T Géologie
	TRILLAT	T Microscopie et diffraction électro.
	WIEMANN	T Chimie organ. & struc.
	JACQUINOT	T Spectroscopie et Physique céleste (Orsay)
	VASSY	T Physique de l'atmosphère
	DESTOUCHES	T Théorie physique
	AMIEL	T Chimie générale
	HOCART	T Minéralo. & Cristalo.
	MATHIEU J. P.	T Physique optique
	COUTEAUX	T Cytologie
	MAY	T Zoologie
	CHOQUET	T Théorie des fonctions et topologie
	FELDMANN	T Biologie végétale marine
	GUINIER	T Physique des solides (Orsay)
	JOST	T Physiologie comparée
	FORTET	T Calcul des probabilités et Phys. Mathém.
	SCHWARTZ	T Calcul diff. & Intégral
	CHOUARD	T Physiologie végétale
	MALAVARD	T Aviation (Tech. Aéron.)
	NORMANT	T Synthèse organique
	BENARD	T Chimie minérale
	BUVAT	T Botanique ENS
	DUGUE	T Statistique mathématiques
	SOULAIRAC	T Psychophysiologie
	ULRICH	T Physiologie Vég. Appl.
	MARECHAL	T Optique théor. & appl.
	KIRRMANN	T Théories chimiques
	CHADEFAUD	T Botanique
Mlle	LE BRETON	T Physiol. de la nutrition
	LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie
	DEVILLIERS	T Anatomie & Histo compar.
	EHRESMANN	T Topologie algébrique
	FRANCON	T Physique SPCN
	GLANGEAUD	T Géographie phys. & géol.
	GODEMENT	T Mathématiques MGP
	PISOT	T Technique math. de la phys.
	ROCH	T Géologie
	SCHATZMANN	T Astrophysique
	TERMIER	T Géologie générale
	ZAMANSKY	T Mathématiques générales
	LENNUIER	T Physique MGP
	RIZET	T Génétique Orsay
	ROUTHIER	T Géologie appliquée
Mme	TONNELAT	T Physique théorique
	DIXMIER	T Mathématiques MPC
	SOUCHAY	T Chimie générale
	AIGRAIN	T Electrotechnique générale
	BRUSSET	T Chimie systématique
	LEVY M.	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
Mme	CHAIX	T Chimie biologique
Mme	HUREL PY	T Biologie végétale PCB,
	PANNETIER	T Chimie générale
	BRUN	T Mécanique des fluides I
	LEDERER	T Chimie biologique (Orsay)
Mme	DUBREIL	T Mathématiques (Agrég.)
Mme	LELONG	T Mathématiques II ENS
	BELLAIR	T Géologie SPCN
	COTTE	T Physique électricité
	DUBOIS J. E.	T Chimie organique
	LAMOTTE	T Zoologie ENS
	MICHEL A.	T Chimie minérale Orsay
	OLMER	T Energétique générale
	ROUAULT	T Electricité (Orsay)
	GAUTHIER	T Mécanique appliquée
	BARCHEWITZ	T Chimie physique
	BROSSEL	T Physique atomique
	BUSER	T Physiologie comparée
	CAMUS	T Physiologie végétale
	CASTAING	T Physique II Thermo (Orsay)
	CURIEN	T Minéralo. & cristal.
	MOYSE	T Physiologie végétale (Orsay)
Mme	CHARNIAUX-COTTON	T Evolution des êtres organisés
	POSSOMPES	T Zoologie
	PULLMANN	T Chimie quantique
	TEILLAC	T Physique Nucl. & radioactivité (Orsay)
	TONNELAT	T Biol. Physico-chim. (Orsay)
	VILLE	T Econométrie.
	WILLEMART	T Chimie PCB
	DODE	T Chimie (Orsay)
	FREYMANN	T Recherches physiques
	GUINOCHET	T Biologie végétale SPCN (Orsay)
	ROLLET	T Chimie minérale
Mlle	JOSIEN	T Chimie SPCN
	CHEVALLEY	T Géométrie algéb. et théorie des groupes
	ARNOULT	T Electronique Orsay
	CHAPELLE	T Physique I (Orsay)
	DELANGE	T Mathématiques I (Orsay)
	DENY	T Mathématiques générales (Orsay)
	GERMAIN	T Mécanique théorique des fluides
	LUCAS	T Géologie
	ALLARD	T Chimie physique
	BERTHELOT	T Physique des particules fondamentales (Orsay)
	BRICARD	T Météor. et physique de l'atmosphère
Mme	ALBE FESSARD	T Psycho. physio.
	FRIEDEL	T Physique des solides (Orsay)
	JULIA M.	T Etudes des moléculaires complexes
	LENDER	T Biologie animale SPCN (Orsay)
	MAGAT	T Physico chimie des radioéléments
Mlle	QUINTIN	T Electrochimie
	MONOD	T Chimie du métabolisme
	BENOIT	T Physio. animale (Orsay)
	DE POSSEL	T Analyse numérique
	CHARLOT	T Chimie analytique
	LEMEE	T Ecologie végétale (Orsay)
	GUERIN	T Chimie MPC (Orsay)
	CHATELET	T Chimie PCB
	JEAN	T Physio. nucléaire (Orsay)
	MATTLER	T Physique SPCN
	BERGERARD	T Zoologie (Orsay)
	BERTEIN	T Electronique (Orsay)
	BOUISSIERES	T Radiochimie
Mme	COUTURE	T Thermo. et méca. physique
	ELLEMBERGER	T Géologie des grandes régions du globe (Orsay)
	FRANC	T Biologie animale PCB
	SCHNELL	Botanique tropicale
	STLKOWSKI	T Physiologie végétale
	ACHER	T Chimie biologique
	BAUDOIN	T Biologie animale PCB
	BEAUMONT	Biologie animale SPCN
	BLAMONT	Géophysique ionosphère
	BOUREAU	T Botanique
	CURIE D.	Physique MGP
	DURAND DELGA	T Géologie
	FREON	T Chimie organique (Orsay)
	HELLER	T Physiologie végétale
	TORTRAT	T Calcul des probabilités
	CAILLEUX	T Géologie SPCN
	MAGNAN	Physique électricité
	DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appli. à la Chimie Théor. & à la Phys. Nucléaire.
Mlle	FOURCROY	Biologie végétale SPCN
Mme	CHOQUET BRUHAT	Mécanique analytique et méca. céleste
Mlle	VEIL	T Physiologie générale
	LWOFF	T Microbiologie
	SIESTRUNCK	T Méca. phys. & expérimentale
	LACOMBE	T Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay)
	BROCHARD	T Physique PCB (Orsay)
	CABANNES	T Mécanique générale
	LESEUR	T Math. I (Orsay)
	MAZET	T Méca. générale (Orsay)
	CAIRE	Géographie physique et géo. dynamique
	COMOLET	Méca. des fluides
	CORABOEUF	T Physiologie animale (Orsay)
	DELLOUE	T Physique de l'atmosphère
	GORENFLOT	Botanique II (Orsay)
	HOUILLON	Biologie animale PCB
	JULLIEN J.	Chimie SPCN (Orsay)
	MALGRANGE	T Technique Math. de la physique (Orsay)
	OLIVIER	Antropologie
	NOZERAN	T Botanique II (Orsay)
	BLANC-LAPIERRE	T Physique ENS (Orsay)
	CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay)
	KAHANE	T Mathématiques (Orsay)
	SAMUEL	T Mathématiques ENS féminines
	KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay)
	THIRY	T Méca. céleste
	ABELES	Physique SPCN
	AMAT	T Physique PCB
	AUBOIN	T Géologie
Mme	BENOIT-GUEUTAL	T Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
	BOUGIS	Biologie marine Villefranche/mer
	BRUHAT	T Math. MPC
	BRUNN	T Géologie historique (Orsay)
	CHABBAL	T Physique MGP (Orsay)
	DENEUVELS	T Math. propé.
	D'ESPAGNAT	T Physique théorique (Orsay)
	FURON	T Géologie SPCN
Mme	GANS	T Génétique
	GENEVES	Biologie végétale PCB
	GUILBERT	Physique CUS Orléans
	HUPE	T Pétrographie
	HOLLANDE	T Biologie générale
	LIONS	T Analyse numérique
	MAITTE	T Chimie PCB
	MEYER	Physique propédeutique
	PANIGEL	Biologie générale
	RAVIER	Pétrographie
	ROSEAU	T Méca. théorique des fluides
	ROUBINE	Electronique
	SILBER	T Chimie PCB
	UEBERSFELD	T Electronique
	YVON	T Théories physiques
	HERVE	T Mathématiques
	NERON	T Math. MPC (Orsay)
Mme	PECKER WIMEL	T Astrophysique
	BALKANSKY	Physique MPC
	LE CORRE	T Electricité
	DELCROIX	T Physique théorique (Orsay)
	GOURDIN	Physique théorique des hautes énergies (Orsay)
	LEHMANN	T Phys. Exp. des hautes énergies
	NATAF	T Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
	ECHALIER	Biologie animale PCB
	BARRAUD	Physiologie cellulaire
	LIORET	Physiologie végétale (Orsay)
	DARS	Géologie structurale et Géologie appliquée
	CAMEFORT	T Botanique (agrégation)
	VICHNIEWSKY	T Mécanique industrielle
	BLAQUIERE	Electronique (Orsay)
	ARNOUS	T Physique théorique
	TATIBOUET	Chimie (CSU Orléans)
	MALLIAVIN	T Mathématiques propé. (Orsay)
	GAUDEMAR	Chimie propé.
	PEREZ Y JORBA	Physique Exp. des hautes énergies (Orsay)
	DAVID	T Chimie (agrégation Orsay)
	BROUSSE	T Mécanique théorique
	ROSCH	T Astronomie
	GUY	T Physique expérimentale
	LAZARD	Math MPC
	MOREL P.	Physique MPC
	ARSAC	Programmation
	LEFEBVRE	Chimie MPC
	CHAPEVILLE	Biochimie
	BENOIT	Physique CPEM
	RIO	Chimie CPEM
	JAUZEIN	Géologie ENS
	PREVOST G.	BV CPEM
	FAVARD P.	BA CPEM
	VILKAS	Chimie CPEM
Mlle	FICINI	Chimie CPEM
	LEQUEUX	Astronomie
	COHEN TANNOUDJI	Physique MPC
	TAVERNIER	Physique CPEM
Mme	ROIZEN	Physique CPEM
	DURAND M.	BA SPCN
	PASCAUD	Physiologie
Mme	PETIT	BA CPEN
	BROUSSE	Géologie (Orsay)
	CAGNIAC	Physique agrégation (Orsay)
	LEBERRE	Zoologie (Orsay)
	SCHEFFER	Microbiologie (Orsay)
	de GENNES	Physique des solides (Orsay)
	RIOU	Physique nucléaires exp. (Orsay)
	CLAUSER	Chimie biologique (Orsay)
	CHEVALIER	Physiologie animale (Orsay)
	JANCOVICI	Physique atomique (Orsay)
	FALK-VAIRANT	Physique nucléaire (Orsay)
	FETIZON	Chimie propé. (Orsay)
	CERF	Mathématiques (Orsay)

Secrétaire général ... R. POULAIN

A MES PARENTS

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Cette thèse a été effectuée dans les laboratoires de chimie de l'Ecole Normale Supérieure sous la direction de Monsieur le Professeur A. KIRRMANN.

Je tiens à lui exprimer tous mes remerciements pour l'intérêt qu'il a porté à mon travail et les encouragements qu'il m'a prodigués. Qu'il soit assuré de mon profond respect.

Le travail exposé dans cette thèse a été dirigé par Monsieur GAGNAIRE, Maître de conférences à GRENOBLE. Je lui adresse mes plus vifs remerciements.

Je remercie Monsieur le Professeur J.P. MATHIEU d'avoir bien voulu accepter la présidence de mon jury.

Je remercie Monsieur le Professeur P. MAITTE d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie enfin le personnel pour son aide technique, en particulier Madame WEJZER ainsi que Mesdemoiselles MALOT et PERROT.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION 8

PREMIERE PARTIE : ETUDE STATIQUE

A) PREPARATIONS 11

1/ Préparation des tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols 11
2/ Préparation des tosylates 12

B) STEREOCHIMIE DES ALCOOLS 13

I) Attribution thréo érythro aux isomères tétrahydrofurfuryl méthyl carbinols par passage aux hexane-diols-2-3 13

1/ Produits de la réaction de coupure 14
2/ Conclusion 16

II) Différences de propriétés dues à la liaison hydrogène 16

1/ Points d'ébullition ; temps de rétention en chromatographie gazeuse 16
2/ Spectres infra-rouge 16

a) Comparaison des spectres des isomères thréo et érythro pour un radical R donné 18
b) Comparaison des spectres d'un isomère donné pour R = Me et R = iPr 18

NB. - Spectres infra-rouge des hexane-diols-2-3 20

III) Stéréochimie des modes d'obtention des tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols thréo et érythro 22

1/ Hydrogénation catalytique des furfuryl alcoyl carbinols. 22
2/ Action d'un magnésien sur l'aldéhyde tétrahydrofurfurylique. Réduction des tétrahydrofurfuryl alcoyl cétones par l'hydrure de lithium et d'aluminium 24

a) Préparation des cétones 24
b) Discussion des résultats 25
c) Conclusion 27

Pages

C) CONFORMATION DES TOSYLATES 29

I) Résultats 30

II) Discussion des résultats 30

DEUXIEME PARTIE : MECANISME DE LA SOLVOLYSE

A) GENERALITES 33

I) Différents mécanismes possibles de la solvolyse 33

II) Exemples de réactions avec participation de groupes voisins 34

1/ Participation de l'oxygène et du carbone 34
2/ Participation de l'hydrogène 34

a) Les systèmes cycliques 34
b) Les systèmes aliphatiques 35

III) Différentes possibilités de participation pour le cas étudié . 37

1/ Participation de l'oxygène 37
2/ Participation du carbone 38
3/ Participation de l'hydrogène 39

B) SYNTHESE DES DIFFERENTS PRODUITS ATTENDUS 40

I) Alcoyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofurannes 40

1/ Alcoyl-2 dihydrofurannes 40
2/ Alcoyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofurannes 41

II) Alcoyl-2 dihydropyrannes 42

C) SOLVOLYSE DANS L'EAU 44

I) Conditions de l'hydrolyse 44

II) Hydrolyse des tosylates érythro 44

III) Hydrolyse des tosylates thréo 45

IV) Conclusion sur les résultats d'hydrolyse 46

1/ Tosylates érythro 46
2/ Tosylates thréo 46

D) SOLVOLYSE DANS L'ACIDE FORMIQUE 48

I) Conditions de la formolyse 48

II) Produits récupérés 48

III) Conclusion 49

E) SOLVOLYSE DANS L'ACIDE ACETIQUE 50

F) SOLVOLYSE DANS LES SOLVANTS DEUTERES 51

G) MESURES DE CINETIQUE 53

Pages

H) CONCLUSION DE LA SOLVOLYSE 54

CONCLUSION GENERALE 55

PARTIE EXPERIMENTALE 57

BIBLIOGRAPHIE 73

INTRODUCTION

Dans les phénomènes de solvolyse, on sait que l'existence de groupes voisins a souvent pour résultat de faciliter la réaction. On observe ainsi une augmentation de la vitesse de réaction liée à un changement de structure de la molécule solvolysée, et à une orientation stéréochimique des groupes substituants. Ces effets d'"assistance" ou de "participation" ont été approfondis dans beaucoup d'exemples, en particulier par WINSTEIN.

Parmi les groupes participants se placent les éthers-oxydes ainsi que l'oxygène d'un hétérocycle.

Le cas du tétrahydrofurfurylcarbinol a fait l'objet d'une étude très attentive par GAGNAIRE (1).

Dans ce cas, la participation de l'oxygène hétérocyclique a été nettement mise en évidence par les trois facteurs que conditionne l'assistance :

- la transposition :

Environ 70 % du produit récupéré après solvolyse sont constitués par l'hydroxy-3 tétrahydropyranne. La transposition se fait ici par migration de la liaison C-O, alors que dans la désamination nitreuse de l'époxy-2-6 hexylamine, seule la migration C-C conduisant à l'époxy-1-6 hexanol-1 a pu être mise en évidence (2).

- la stéréochimie :

Le produit transposé est optiquement actif (93 % de pureté optique). Le maintien d'une activité optique a été attribué à deux inversions portant chacune sur les carbones C1 et C2. La configuration absolue de l'hydroxy-3 tétrahydropyranne n'étant pas connue et le carbone C2 n'étant pas asymétrique, les inversions n'ont pu être vérifiées. (voir figure 1).

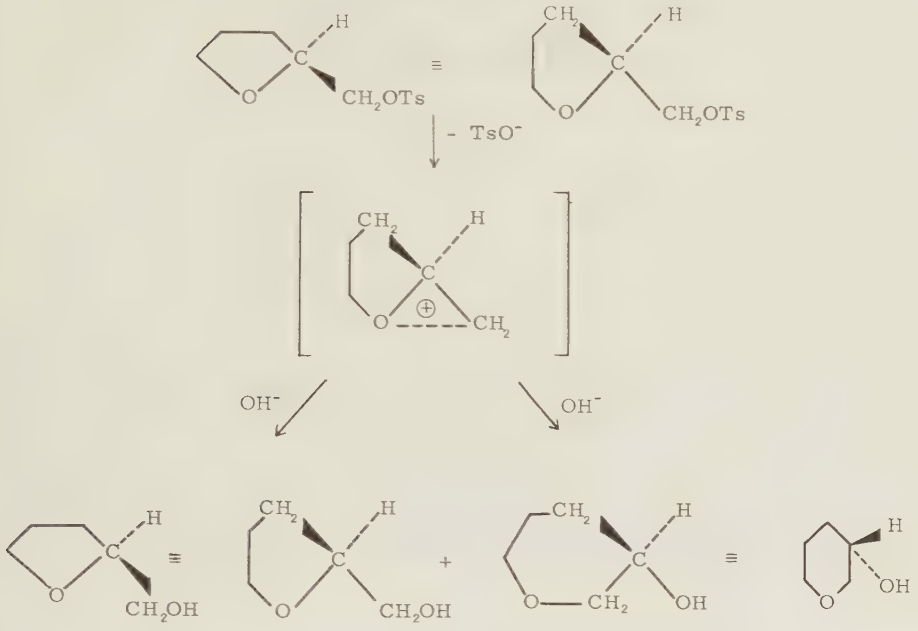
- la cinétique :

L'accélération de la réaction de solvolyse donnée par les mesures de cinétique est inférieure à celle prévue par WINSTEIN d'après la formule théorique $L = L_o - \alpha N_\alpha + \beta N_\beta$ (cette relation tient compte de l'influence du nombre α et β de substituants, autres que l'hydrogène, sur les carbones C1 et C2). (3).

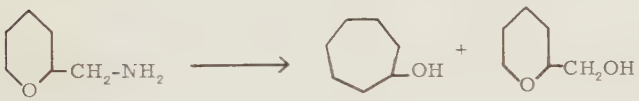
Il a paru intéressant de vérifier dans quelle mesure les mécanismes de réaction subsistaient lorsque la fonction solvolysée était secondaire.

Figure 1

Hydrolyse du tosylate de l'alcool tétrahydrofurfurylique



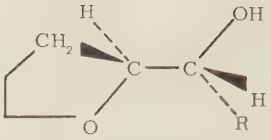
Désamination nitreuse de l'époxy-2-6 hexylamine

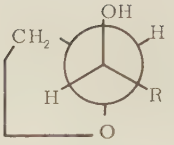


Nous avons choisi à cet effet comme produits de départ les tosylates des tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols.

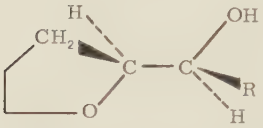
Le groupe secondaire apporte un élément nouveau dans cette étude : l'existence de couples de diastéréoisomères dont on peut comparer le comportement. Il est à peu près certain que la géométrie du système influant sur la conformation des produits de départ joue un très grand rôle dans les réactions de solvolyse.

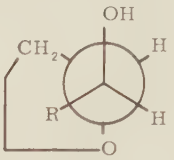
Le fait de cette isomèrie pose un problème préliminaire : la séparation expérimentale des isomères et l'attribution des configurations érythro et thréo aux deux isomères





Isomère érythro R = Me Ia R = iPr IIa





Isomère thréo R = Me Ib R = iPr IIb

Nous avons préparé et séparé deux couples de tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols (R = méthyle et R = isopropyle). Nous avons déterminé leur stéréochimie. C'est ce qui constitue la première partie de ce travail.

Nous avons ensuite réalisé la solvolyse des tosylates de ces alcools dans différents solvants et cherché à préciser le mécanisme de cette réaction par la détermination de la structure et de la stéréochimie des différents produits formés. C'est ce qui constitue la deuxième partie de notre travail.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE STATIQUE

A - PRÉPARATIONS

I - PREPARATION DES ALCOOLS

Les tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols choisis sont, d'une part le moins encombré (R = méthyle), d'autre part un exemple nettement encombré (R = isopropyle).

La synthèse de ces alcools a déjà été réalisée à diverses reprises (4) (5) (6) (7) (8).

Dans toutes ces synthèses, le mélange érythro thréo a été obtenu sans essai de dosage ou de séparation des isomères.

Nous avons choisi la méthode de préparation indiquée par CROMBIE (6) : action d'un magnésien sur le furfural suivie d'une hydrogénation catalytique.

R = Me

R = iPr

La chromatographie en phase gazeuse montre l'existence des deux isomères dans un rapport voisin de 65 % - 35 %.

Leur séparation a été rendue possible par une distillation avec une colonne à bande tournante.

La configuration thréo érythro a été attribuée sur des bases qui seront développées ultérieurement.

Les propriétés de chacun des alcools sont indiquées dans le tableau I.

Remarque

Les mêmes produits ont été obtenus selon des procédés de préparations voisins : action d'un magnésien sur l'aldéhyde tétrahydrofurfurylique et réduction par l'hydrure de lithium aluminium des cétones correspondantes (Voir la suite du texte).

Pour la synthèse de quantités importantes de produit, seule la première méthode indiquée s'est révélée satisfaisante.

II - PREPARATION DES TOSYLATES

Les tosylates ont été obtenus à partir des alcools purs par action du chlorure de tosyle en présence de pyridine (méthode de TIPSON), (9).

Les rendements diffèrent sensiblement selon les détails expérimentaux (voir la partie expérimentale). Dans certains cas, une purification du tosylate par chromatographie sur alumine a été nécessaire.

Les points de fusion des différents tosylates ont été rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU I

R	Thréo	Erythro
$-CH_3$	Ib et III b Eb = 72° d_4° = 1,027 n_D^{18} = 1,445 F tos. = 22°	Ia et IIIa Eb = 82° d_4° = 1,032 n_D^{18} = 1,448 F tos. = 47°
$-CH(CH_3)_2$	IIb et IVb Eb = 93° d_4° = 0,993 n_D^{18} = 1,448 F tos. = 54°	IIa et IVa Eb = 100°5 d_4° = 1,003 n_D^{18} = 1,451 F tos. = 53°

B - STÉRÉOCHIMIE DES ALCOOLS

La stéréochimie des tétrahydrofurfuryl méthyl carbinols a été déterminée par passage aux hexane-diols-2-3.

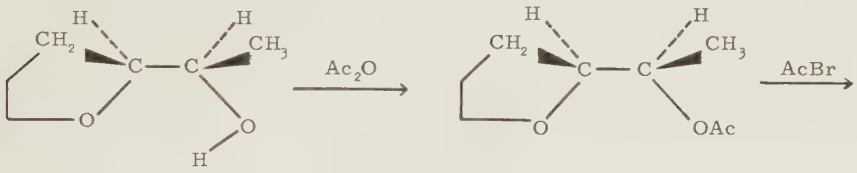
L'attribution thréo érythro ainsi donnée est confirmée par les différences de propriétés dues à la liaison hydrogène ainsi que par la stéréochimie de synthèse.

I - ATTRIBUTION DES CONFIGURATIONS THREO ERYTHRO AUX ISOMERES TETRAHYDROFURFURYL METHYL CARBINOLS PAR PASSAGE AUX HEXANE-DIOLS-2-3

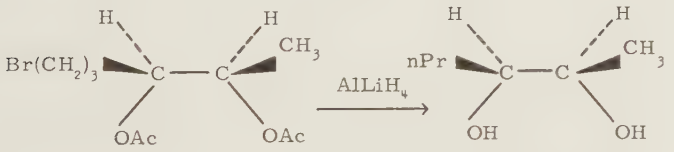
La méthode d'attribution consiste au passage des tétrahydrofurfuryl méthyl carbinols aux hexane-diols-2-3 correspondants par des réactions stéréospécifiques. La suite des opérations utilisées est semblable à celle effectuée pour la détermination de la configuration absolue de l'alcool tétrahydrofurfurylique (10).

En partant du carbinol thréo, on obtient le glycol thréo et en partant du carbinol érythro, le glycol érythro.

La suite des réactions est la suivante :



Carbinol érythro Ia



Hexane-diol-2-3 érythro Va

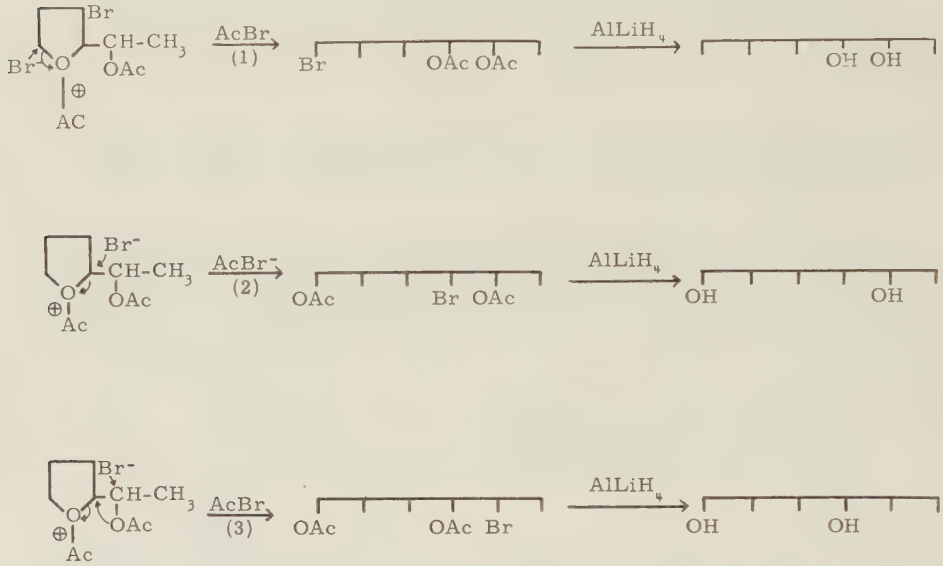
De même, le carbinol thréo Ib donne l'hexane-diol-2-3 thréo Vb.

L'attribution érythro et thréo aux hexane-diols-2-3 a déjà été donnée par GAGNAIRE. Elle repose sur la coupure dont on connaît la stéréochimie des époxydes cis et trans correspondants en présence d'acide perchlorique (II).

L'identification des diols érythro préparés à partir de l'époxyde trans et du tétrahydrofurfuryl méthyl carbinol érythro a été effectuée par les méthodes habituelles et en particulier par comparaison des spectres de R.M.N .

1/ Produits de réaction de coupure

La coupure de l'acétate du tétrahydrofurfuryl méthyl carbinol par le bromure d'acétyle est une réaction complexe conduisant à plusieurs dérivés bromés. Par analogie avec la coupure de l'acétate tétrahydrofurfurylique, on peut s'attendre à trouver comme produits de réaction un mélange de bromodiacétates conduisant, dans la réduction à l'hydrure de lithium aluminium, aux hexane-diols suivants :



En fait, le mélange des produits obtenus après réduction par l'hydrure de lithium aluminium a la composition suivante :

TABLEAU II

Produits obtenus	Carbinol érythro	Carbinol thréo
hexanol-2	5 %	11 %
hexanol-3	2 %	3,5 %
hexane-diol-2-3 érythro	89 %	traces
hexane-diol-2-3 thréo	-	81,5 %
tétrahydrofurfuryl méthyl carbinol érythro	4 %	-
tétrahydrofurfuryl méthyl carbinol thréo	-	4 %

La composition du mélange brut a été déterminée par dosage en chromatographie gazeuse sur colonne de P.E.G.

A l'exception des hexane-diols-2-3, chacun des alcools a été identifié par une synthèse indépendante : l'hexanol-3 a été obtenu par hydrogénation sur Pt. de l'hexène-2-ol-4, et l'hexanol-2 par réduction de la méthyl butyl cétone. (Nous remercions M. HAMELIN de nous avoir fourni ces produits).

Les produits bruts contiennent de plus des traces de butanol-1 provenant de la coupure du tétrahydrofuranne, solvant dans lequel se fait la réduction. Les tétrahydrofurfuryl méthyl carbinols proviennent vraisemblablement des acétates de départ non coupés.

Les compositions précédentes ont été confirmées par distillation avec une colonne à bande tournante.

Les résidus de distillation montrent par chromatographie gazeuse, à côté des pics correspondants aux hexane-diols-2-3, un produit supplémentaire dont le temps de rétention est supérieur à celui de l'hexane diol-2-3 érythro. Ce pic peut être attribué à un autre isomère de l'hexane-diol. Il représente environ 1 % du résidu dans le cas de l'isomère thréo et 5 % dans le cas de l'isomère érythro.

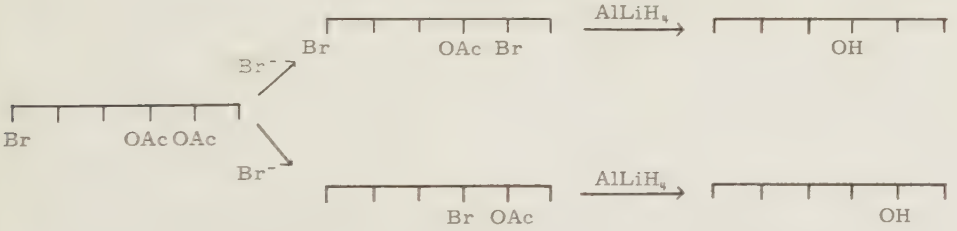
Les points d'ébullition des différents hexane-diols sont les suivants :

Eb/13 mm	hexane-diol-2-3 thréo	101°
	hexane-diol-2-3 érythro	107°
	hexane-diol-1-4	127°
	hexane-diol-1-5	134°

Par comparaison avec la réaction de coupure de l'acétate tétrahydrofurfurylique, l'action du bromure d'acétyle sur les acétates des tétrahydrofurfuryl méthyl carbinols conduit donc à deux anomalies :

- l'existence d'hexanol-2 et d'hexanol-3
- le faible pourcentage ou l'absence d'hexane-diols 1-4 et 1-5.

Ces résultats peuvent s'interpréter en supposant que, dans les conditions de la réaction de rupture selon (1), un brome se substitue à un acétate ; les dibromoaétates ainsi formés conduisant aux hexanols-2 et 3 après réduction.



L'analyse élémentaire du produit de coupure après distillation moléculaire confirme cette hypothèse : le pourcentage de brome trouvé (33,64 % pour l'isomère érythro et 41,22 % pour l'isomère thréo) est en excès par rapport au pourcentage calculé pour un bromodiacétate (28,47 %). A noter également que la réaction de coupure de l'isomère érythro a été faite avec

un chauffage moins prolongé que celle de l'isomère thréo, ceci expliquant la plus faible réaction de substitution du brome.

2/ Conclusion

Le passage des tétrahydrofurfuryl méthyl carbinols aux hexane-diols-2-3 montre que l'on doit attribuer la diastéréoisomérie thréo au carbinol qui a le temps de rétention en chromatographie gazeuse le plus petit ainsi que le point d'ébullition le plus faible, et la diastéréoisomérie érythro à celui qui a le temps de rétention en chromatographie gazeuse le plus grand ainsi que le point d'ébullition le plus élevé.

Le résidu de distillation de l'hexane-diol-2-3 thréo montre en chromatographie gazeuse environ 2,5 % d'hexane-diol-2-3 érythro. Ceci représente environ 0,5 % du produit initial.

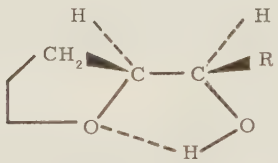
Ces résultats montrent que la stéréospécificité de la réaction de coupure de l'acétate de tétrahydrofurfuryl méthyl carbinol par le bromure d'acétyle est très forte.

II - DIFFERENCES DE PROPRIETES DUES A LA LIAISON HYDROGENE

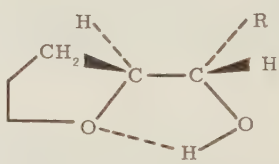
1/ Point d'ébullition ; temps de rétention en chromatographie gazeuse

L'oxygène du cycle tétrahydrofurfurylique permet de former avec l'hydrogène du groupement hydroxyle une liaison hydrogène interne. Pour les isomères érythro Ia et IIa, la forme chélatée ainsi obtenue est génée par l'encombrement stérique des groupements R et CH2. Cet encombrement n'existe pas dans les isomères thréo qui auront donc une liaison hydrogène interne plus forte et ceci au détriment des associations intermoléculaires.

Les isomères thréo doivent donc être les plus volatils et avoir les temps de rétention en chromatographie gazeuse les plus petits (Voir tableau I).



Erythro R = Me Ia
R = iPr IIa



Thréo R = Me Ib
R = iPr IIb

2/ Spectres infra-rouge

L'étude des spectres infra-rouge des alcools en solution dans le tétrachlorure de carbone donne des renseignements sur la structure probable de chacun des isomères et permet, d'une part de vérifier l'hypothèse émise pour expliquer la différence existant entre les points d'ébullition des isomères érythro et thréo, d'autre part, d'entrevoir certaines différences de conformation selon l'isomère et la nature de R.

Les spectres infra-rouge sont représentés sur la figure 2.

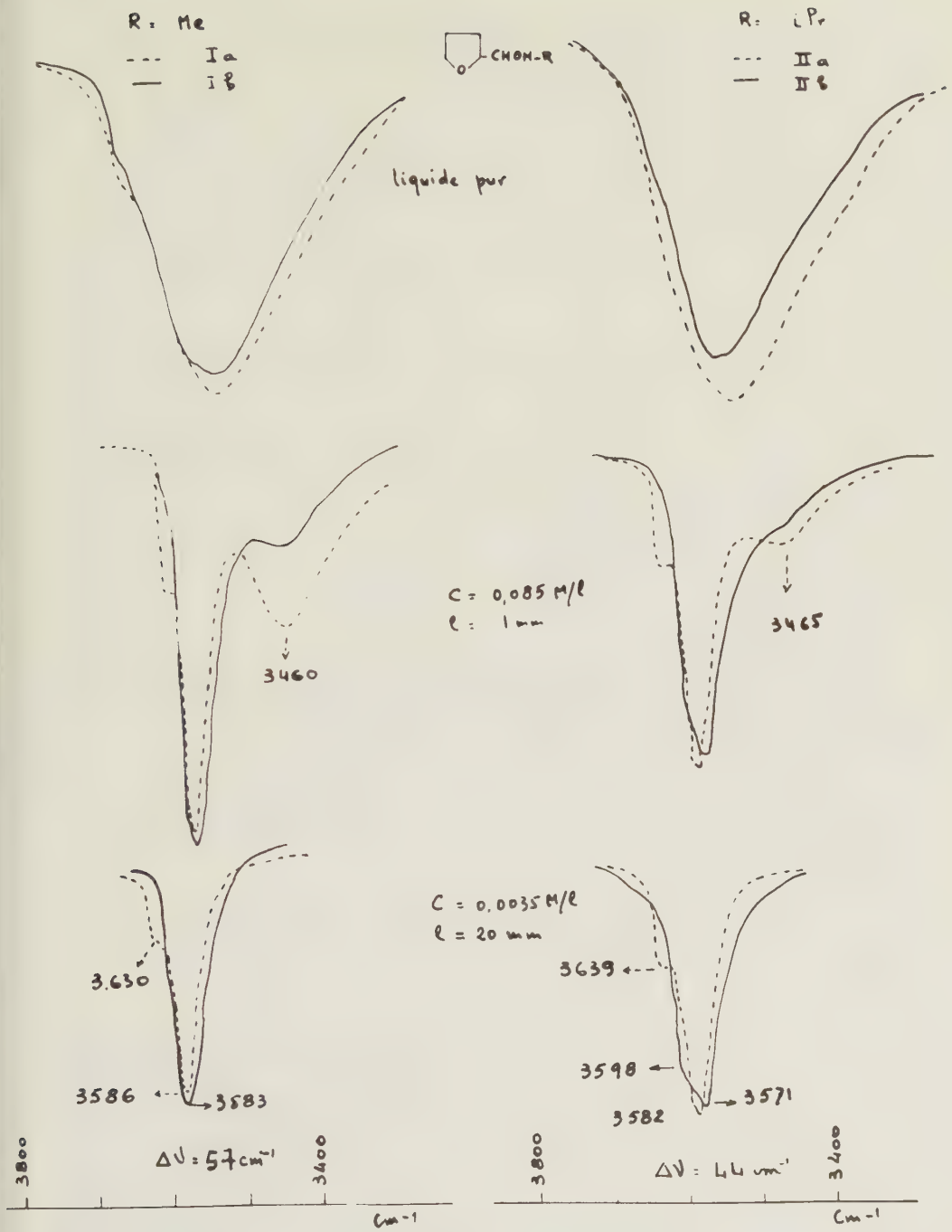

R : Me
Ia
Iβ
CHOH-R
R : iPr
IIa
IIβ
liquide pur
3460
C = 0,085 M/l
ℓ = 1 mm
3465
3630
3586
3583
C = 0,0035 M/l
ℓ = 20 mm
3639
3598
3582
3571
3800
ΔV = 57 cm⁻¹
3400
cm⁻¹
3800
ΔV = 44 cm⁻¹
3400
cm⁻¹

Figure 2

Les spectres des solutions dans le tétrachlorure de carbone permettent d'observer selon la concentration et les isomères choisis :

- une bande à 3.460 cm^{-1}, qui disparaît avec la dilution, attribuable aux associations intermoléculaires ;
- une bande vers 3.480 cm^{-1}, non affectée par la dilution, attribuable aux associations intramoléculaires ;
- une bande vers 3.630 cm^{-1}, existant uniquement pour les solutions diluées, attribuable aux OH libres.

a) Comparaison des spectres des isomères thréo et érythro pour un radical R donné

α) aux concentrations de l'ordre de 0,085 mole par litre, le rapport liaison intermoléculaire sur liaison intramoléculaire est plus grand pour les isomères érythro que thréo.

β) aux concentrations de l'ordre de 0,0035 mole par litre, la bande des OH libres n'existe que pour les isomères érythro. Nous en concluons que dans le cas des isomères thréo, les OH libres n'existent pas ; toutes les molécules sont sous la forme chélatée : la conformation Tb représentée ci-après, doit être exclue (voir figure 3).

Pour les isomères érythro par contre, l'encombrement stérique supérieur dans la forme chélatée, conduit à l'existence des OH libres : la conformation Eb existe.

b) Comparaison des spectres d'un isomère donné par R = Me et R = iPr

Les différences observées dans les spectres selon la nature de R peuvent s'interpréter en comparant les différentes conformations de chacun de nos isomères avec celles des dialcoyléthylènes glycols (voir figure 3).

Rappelons rapidement la discussion de KUHN à ce sujet (12).

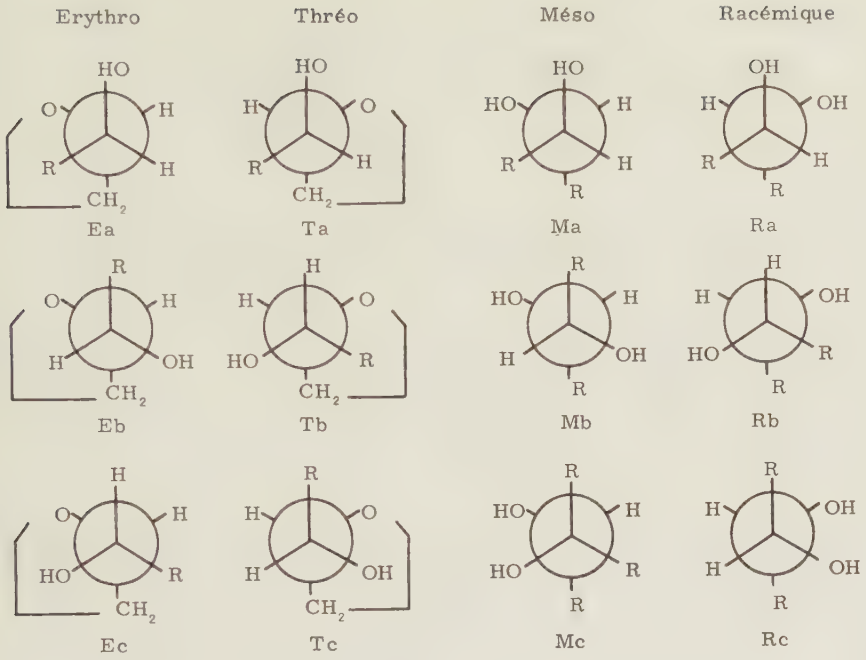
La différence de fréquence $\Delta\nu$ entre la forme libre des OH ν^{L}_{OH} et la forme associée $\nu^{as.}_{OH}$ est une grandeur inversement proportionnelle à la longueur de la liaison hydrogène O ... HO. $\Delta\nu$ sera d'autant plus grand que la liaison hydrogène sera plus forte.

α) KUHN a montré avec les dialcoyléthylène glycols dissymétriques $R_2COH - CH_2OH$ que parmi les deux facteurs susceptibles d'influencer la force de la liaison hydrogène, c'est-à-dire, le facteur polaire et le facteur stérique, ce dernier prédomine.

- En considérant les facteurs polaires seuls, on peut supposer que plus les substituants R sont volumineux, moins l'hydrogène tertiaire (celui donnant la liaison hydrogène) est acide, donc moins la liaison hydrogène est forte. Or les $\Delta\nu$ mesurés sont d'autant plus grands que les substituants R sont encombrés. Ces résultats inverses de ceux attendus en considérant les facteurs polaires seuls tiennent à la prédominance des facteurs stériques.

- Les facteurs stériques interviennent, d'une part par la valeur de l'angle formé par les deux liaisons C-O en regardant la molécule dans l'axe des deux carbones C1 et C2 portant les fonctions hydroxyles, d'autre part, par la valeur de l'angle C1-C2-O qui peut s'éloigner de la valeur tétraédrique par déformation de la molécule.

Figure 3



Δν	R	Δν
44	Me	--
57	iPr	--

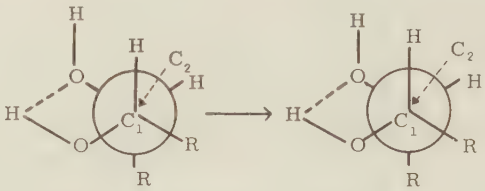
Δν	R	Δν
42	Me	49
43	nPen	53
55	iPr	81
--	tBu	94

β) La comparaison des différentes valeurs Δν obtenues dans la série des dialcoyléthylène glycols symétriques RCHOH-CHOHR selon la nature du substituant R montre que :

- lorsque le substituant R grossit, dans chacune des séries méso et racémique, Δν augmente, mais l'intensité de la bande des OH associés diminue et devient nulle pour R = tBu. (l'encombrement stérique empêche les deux radicaux tBu. d'être gauches).

- dans une même série, par exemple la série méso, Δν augmente avec l'encombrement de R, bien que la répulsion stérique ait tendance à donner le résultat contraire. KUHN explique ces résultats en admettant qu'il se

produit alors une déformation de l'angle C1-C2-O, qui rapproche les deux hydroxyles en maintenant les deux radicaux R aussi éloignés que possible.



γ) Enfin, certaines substances donnent des bandes OH associées larges. KUHN attribue ce phénomène aux différentes longueurs possibles des liaisons hydrogène (13).

Dans le cas des tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols qui nous intéressent ici, on comprend alors pourquoi :

α) la bande à 3.630 cm^{-1} des OH libres est plus importante dans le cas où R = iPr. que dans le cas où R = Me. Les conformations Ea et Ec comme Ma et Mc sont d'autant plus défavorisées au profit de Eb et Mb que le substituant R est plus encombré.

β) $\Delta\nu$ est plus important dans la série isopropylique que dans la série méthylique. L'hydroxyle se rapproche de l'oxygène hétérocyclique, le radical iPr. se maintenant aussi éloigné que possible du groupement méthylène, avec déformation de l'angle C1-C2-O.

γ) dans le cas du tétrahydrofurfuryl isopropyl carbinol thréo, la bande des OH associés intramoléculairement montre un épaulement qui peut être attribué à deux bandes non résolues. Les deux bandes non résolues peuvent correspondre aux deux rotamères Ta et Tc ayant chacun une liaison hydrogène de force différente. La libre rotation permettant le passage de Ta à Tc peut être gênée par le radical iPr.. L'absence du rotamère Tb est une preuve de cette hypothèse. Les spectres faits à basse température permettraient peut-être la résolution de ces deux bandes.

Les spectres des isomères thréo et érythro sont légèrement différents au-dessous de 3.000 cm^{-1}, nous donnons ces spectres sans les interpréter (Figure 4).

NB - Spectres infra-rouge des hexane-diols-2-3

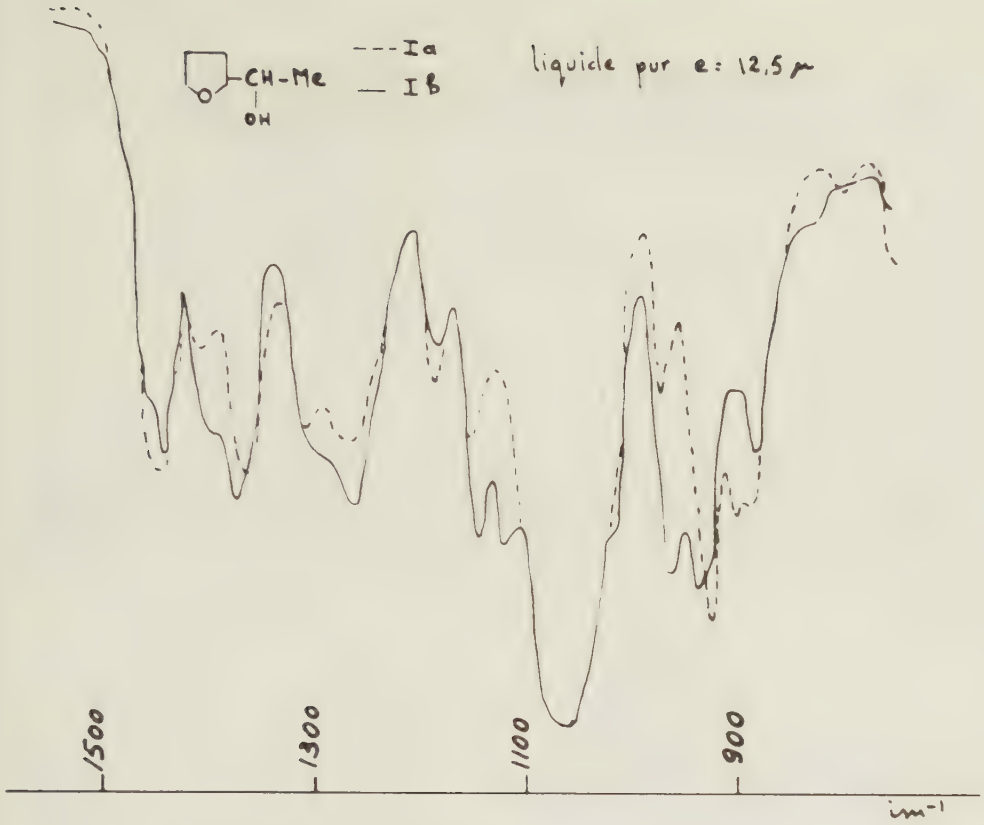
Certains diols, de stéréochimie connue, ont été étudiés en infra-rouge. En particulier, CHIURDOGLU a fait l'étude (14).

- des hexane-diols-3-4 méso et racémique. La stéréochimie de ces diols avait été déterminée par action du mycoderma acéti sur l'isomère racémique.

- des pentane-diols-2-3. La stéréochimie a été étudiée par ouverture des cis et trans époxydes correspondants.

Les spectres des isomères érythro et thréo ou méso et racémique, montrent que les isomères érythro et méso donnent des liaisons hydrogène intramoléculaires moins fortes que les isomères thréo et racémique.

Ceci se traduit :


---Ia
— Ib
liquide pur e: 12,5 μ
CH-Me
OH
1500
1300
1100
900
cm-1

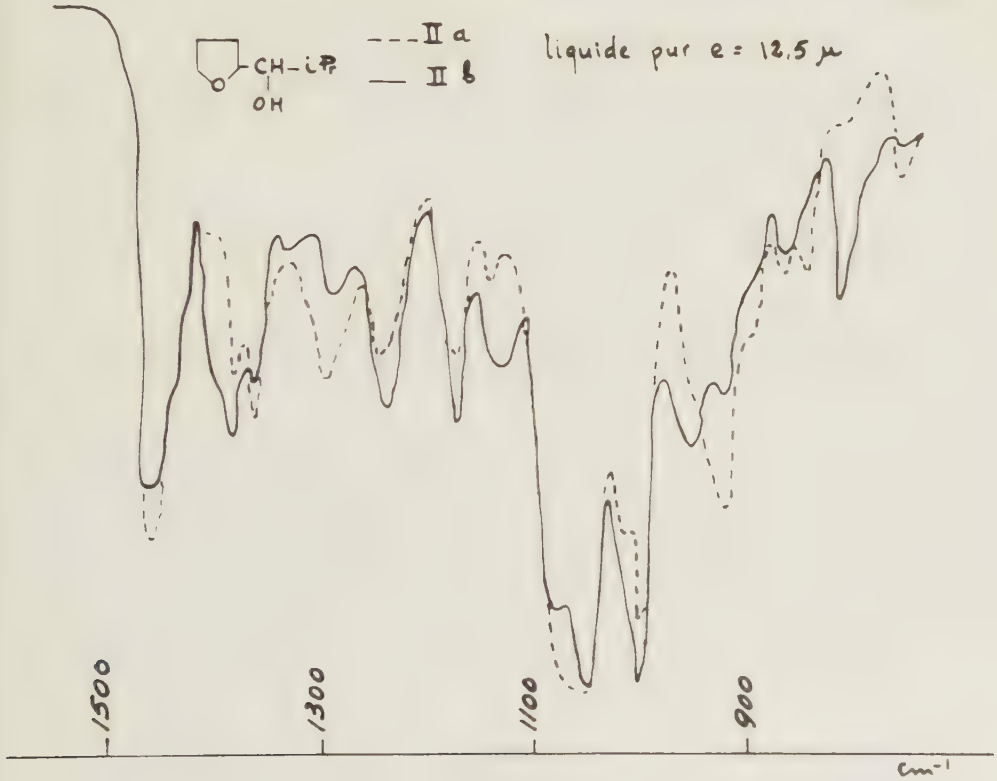
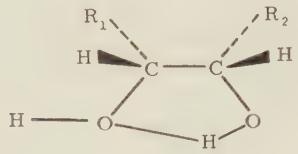
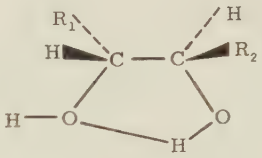

---IIa
— IIb
liquide pur e = 12,5 μ
CH-iPr
OH
1500
1300
1100
900
cm-1

Figure 4

a) par une intensité relative des deux bandes OH libres et OH associés, la première étant plus importante pour les isomères érythro et méso : l'encombrement stérique défavorise la liaison hydrogène interne.

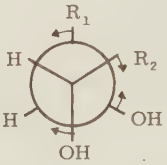


Erythro ou Méso

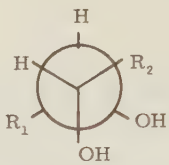


Thréo ou racémique

b) par une valeur $\Delta\nu = \nu^{l}_{OH} - \nu^{as.}_{OH}$, plus faible pour les isomères érythro et méso que pour les isomères thréo et racémique : la conformation favorable à une liaison hydrogène étant du type syn-oblique, la répulsion entre les groupes alcoyles tend à éloigner les deux hydroxyles, donc à relâcher la liaison O ... HO.



Erythro ou Méso



Thréo ou racémique

Les spectres des hexane-diols-2-3 érythro et thréo que nous avons faits montrent bien les différences indiquées ci-dessus.

Ces spectres sont donnés par la figure 5.

III - STEREOCHIMIE DES MODES D'OBTENTION DES CARBINOLS ERYTHRO ET THREO

1/ Hydrogénation catalytique des furfuryl alcoyl carbinols

Le mécanisme d'hydrogénation proposé par HORIUTI et POLANYI se ferait selon le processus suivant (15) :

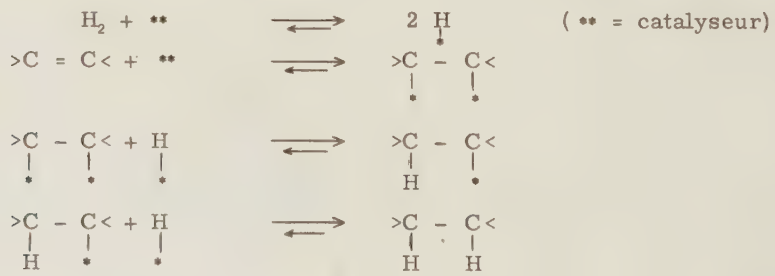


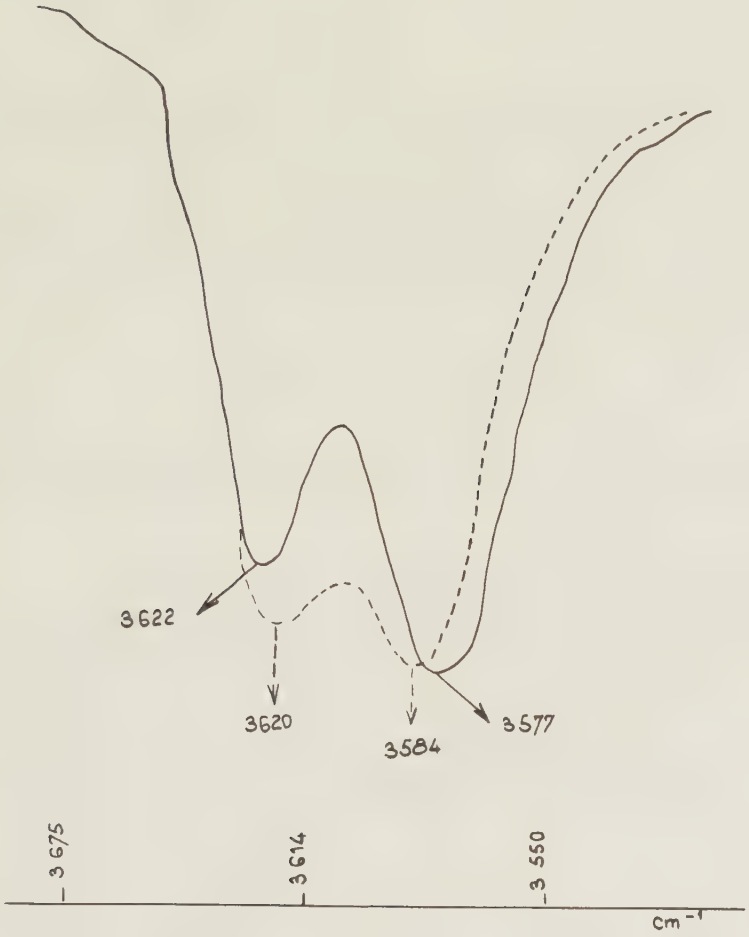
Figure 5

CH_3-CH(OH)-CH(OH)-CH_2-CH_2-CH_3

----- Va $\Delta\nu$ = 36 cm^{-1}

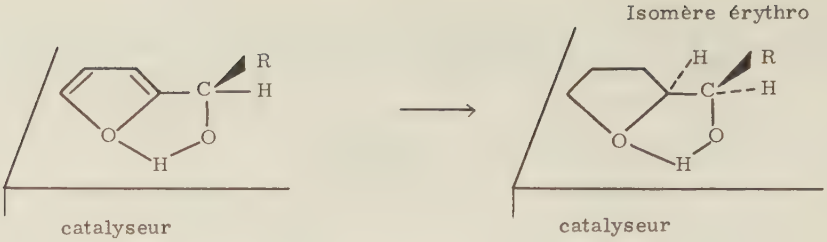
——— Vb $\Delta\nu$ = 45 cm^{-1}

Solution dans CCl_4 c = 0,025 M/l
l = 2 cm



Ce mécanisme est étayé par de nombreuses vérifications expérimentales (16). LINSTEAD a montré en outre, en prenant comme exemples des dérivés du phénanthrène, comment l'encombrement stérique de la molécule éthylènique pouvait orienter l'addition de l'hydrogène sur une double liaison en faveur d'un isomère aux dépens de l'autre, par absorption du substrat du côté le moins encombré (17).

L'hydrogénation de nos dérivés furfuryliques peut donc être représentée de la façon suivante :



Le cycle furfurylique et le groupement C-OH, pratiquement plans par suite de la liaison hydrogène interne, se fixent parallèlement au catalyseur. La liaison est effectuée par les électrons π. Les hydrogènes qui se fixent sur les quatre atomes de carbone du cycle, viennent du catalyseur. Il existe alors deux possibilités pour placer le radical R et l'hydrogène H par rapport au plan du cycle ; R placé au-dessus et H placé en-dessous (du côté du catalyseur) est la configuration la plus probable, R ayant un encombrement stérique plus grand que H. Ceci conduit à l'isomère érythro : l'hydrogénation donne en effet un mélange où l'isomère érythro est prépondérant.

	I(a) = 65 %		II(a) = 68 %
R = Me.		R = iPr.	
	I(b) = 35 %		II(b) = 32 %

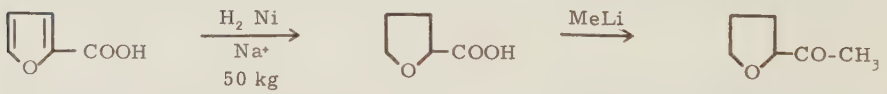
Remarquons que la substitution du radical méthylique par le radical isopropylique ne provoque pas d'augmentation sensible de l'encombrement stérique.

2/ Action d'un magnésien sur l'aldéhyde tétrahydrofurfurylique. Réduction des tétrahydrofurfuryl alcoyl cétones par l'hydrure de lithium

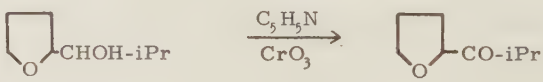
a) Préparations

L'aldéhyde tétrahydrofurfurylique nous a été aimablement fourni par Monsieur le Professeur COLONGE.

La tétrahydrofurfuryl méthyl cétone a été préparée à partir de l'acide furfurylique par les réactions suivantes :



La tétrahydrofurfuryl isopropyl cétone a été obtenue par oxydation chromique de l'alcool correspondant selon la méthode de SARETT (18).

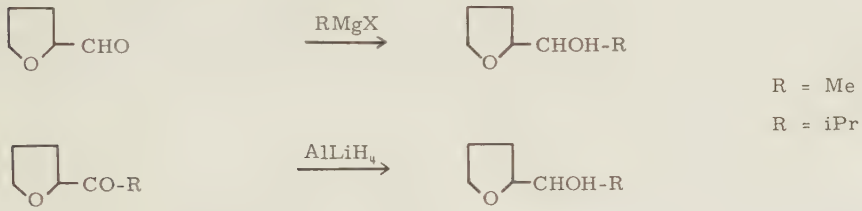


Cette dernière méthode de préparation a les inconvénients :

- de conduire à un mélange de cétone et d'alcool

- dans le cas où l'oxydation est trop poussée, de former de la butyrolactone difficile à séparer de la cétone attendue :

L'action des magnésiens sur l'aldéhyde- tétrahydrofurfurylique, ainsi que la réduction des tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols, se font selon les procédés classiques :



Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau III.

TABLEAU III

	Réactifs	Rendements	Composition E	T
THF-CHO	Me-Mg-Br	64 %	54 %	46 %
THF-CHO	iPr-Mg-Br	59 %	33 %	67 %
THF-CO-Me.	$AlLiH_4$	82 %	40 %	60 %
THF-CO-iPr.	$AlLiH_4$	80 %	30 %	70 %

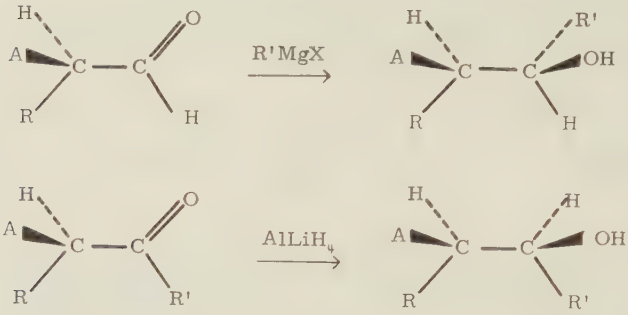
b) Discussion des résultats

L'attaque d'une cétone ou d'un aldéhyde possédant un carbone asymétrique en α du carbonyle, par un organomagnésien mixte ou l'hydrure de lithium-aluminium, conduit à un mélange d'alcools diastéréoisomères en proportions inégales.

CRAM a établi une règle empirique basée sur de nombreux exemples expérimentaux qui laisse prévoir quel doit être le diastéréoisomère prépondérant. CRAM a ensuite cherché à justifier cette règle empirique de la façon suivante :

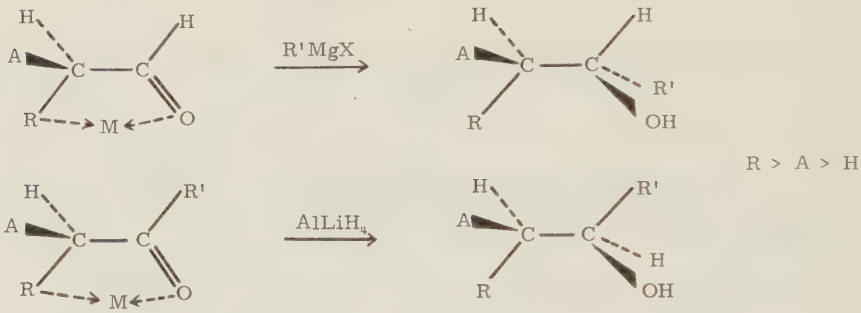
Le carbonyle attaqué par le réactif R-Mg-X ou $AlLiH_4$, devient le plus gros substituant, et s'oriente entre les deux plus petits substituants du carbone adjacent. L'attaque de la double liaison se fait alors du côté le moins encombré (19).

Ceci constitue le mécanisme à chaîne ouverte.



Pour expliquer certaines exceptions à sa règle, CRAM admet que dans certains cas, l'un des substituants du carbone asymétrique peut se coordonner au magnésium ou à l'aluminium, en même temps que la carbonyle. Si ce substituant est le plus encombrant, l'isomère prépondérant n'est plus celui attendu précédemment.

Ceci représente le mécanisme à modèle rigide (20).



Enfin, dans certains cas, il peut y avoir compétition entre le mécanisme à chaîne ouverte et le mécanisme à modèle rigide.

Dans le cas qui nous intéresse, il faut tenir compte :

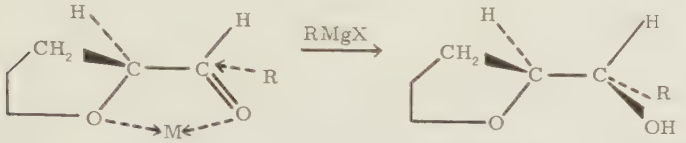
- de la faible différence d'encombrement stérique entre $-CH_2-$ et $-O-$

- du moment dipolaire des oxygènes qui aura tendance à les orienter en position anti-parallèle.

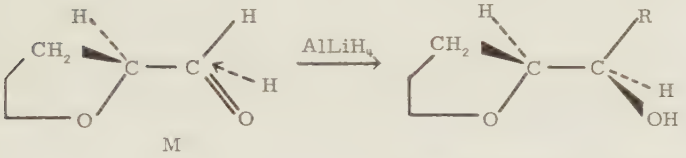
- de la possibilité pour l'oxygène hétérocyclique de se coordonner au magnésium ou à l'aluminium.

L'oxygène du cycle tétrahydrofurfurylique étant, d'après HAMELIN (21), plus basique que l'oxygène de l'éther (solvant dans lequel se fait la réaction) vis à vis du magnésium, on peut supposer que le métal se coordine à la fois sur l'oxygène du carbonyle et sur l'oxygène hétérocyclique. Selon l'hypothèse de Monsieur le Professeur PREVOST, une seconde molécule de magnésium viendrait attaquer le carbonyle (22).

La réaction devrait alors conduire aux résultats suivants :



Isomère thréo prépondérant



M

Isomère érythro prépondérant

Si le métal ne se coordine pas simultanément sur l'oxygène hétérocyclique et sur l'oxygène du carbonyle, les moments dipolaires orienteront les deux oxygènes en position antiparallèle (on peut même supposer une coordination du métal sur l'oxygène hétérocyclique seul) et les résultats seraient alors les suivants :

Isomère érythro prépondérant

Isomère thréo prépondérant

c) Conclusions

Le tableau III montre :

- d'une part que les réactions ne sont pas très stéréosélectives

- d'autre part que, à l'exception de l'action du magnésien du bromure d'isopropyle sur l'aldéhyde tétrahydrofurfurylique, tout se passe comme si les réactions se faisaient selon un mécanisme à chaîne ouverte avec les deux oxygènes en position antiparallèle.

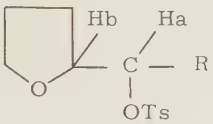
Comme le laisse prévoir FELKIN, les réactions ne sont certainement pas aussi simples que celles envisagées ci-dessus (23)(*).

(*) Nous remercions Monsieur FELKIN des intéressantes discussions que nous avons eues à ce sujet avec lui.

C-CONFORMATION DES TOSYLATES

L'étude des conformations avait pu être abordée dans le cas des alcools, grâce aux spectres infra-rouge dans lesquels s'expriment les liaisons hydrogène entre l'hydroxyle et l'oxygène hétérocyclique. Le même problème se pose dans le cas des tosylates, mais cette fois aucun hydroxyle ne participe plus pour déterminer la conformation, et les encombrements relatifs des groupes peuvent avoir changé.

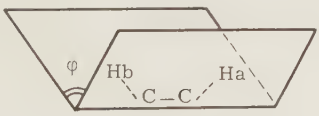
La meilleure méthode expérimentale capable de fournir des renseignements est la résonnance magnétique nucléaire. En effet, on dispose expérimentalement de la valeur des couplages entre les protons a et b



Lorsque deux hydrogènes sont portés par des carbones consécutifs le couplage entre les deux noyaux se traduit dans le spectre de R.M.N. par un dédoublement des signaux correspondant à chacun des hydrogènes. L'intervalle qui sépare les signaux de chacun des doublets permet de déterminer une constante de couplage. KARPLUS a établi des corrélations entre la constante de couplage J et les angles de liaison (24).

$$J = K_1 \cos^2 \phi \qquad 0° < \phi < 90°$$

$$J = K_2 \cos^2 \phi \qquad 90° < \phi < 180°$$



Dans le cas qui nous intéresse, malgré la libre rotation de C1-C2, on peut supposer que l'encombrement stérique favorisera certaines des trois conformations les plus stables. (Nous considérons les trois conformations correspondant au minimum d'énergie potentielle).

Les conformations sont indiquées sur la figure 6.

I - RESULTATS

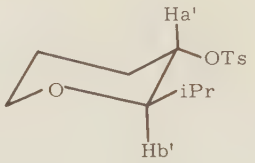
Les valeurs expérimentales des constantes de couplage sont les suivantes :

TABLEAU IV

R	J	
	Thréo	Erythro
Me	4,8	6,3
iPr	5	5,9

La valeur de la constante de couplage J doit nous permettre de pondérer 2 conformations par rapport à la troisième, car il reste toujours deux conformations dont les angles dièdres sont égaux pour les deux protons.

Le choix des constantes K1 et K2 dépend de l'environnement des protons considérés. Nous prendrons comme valeurs moyennes 9 et 3 pour J 180° et J 60°. Ces valeurs ont été choisies d'après le spectre de R.M.N. du tosylate de l'isopropyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne trans qui donne une valeur J (Ha' - Hb') de 9 cps.



En effet, l'environnement des deux protons Ha' et Hb' est le même que celui des protons Ha et Hb et de plus Ha' et Hb' forment un angle qui se rapproche très certainement de 180°.

II - DISCUSSION DES RESULTATS

Nous pouvons déterminer le pourcentage du rotamère où les deux hydrogènes sont anti-parallèles et le pourcentage des rotamères ou les deux hydrogènes forment un angle dièdre de 60°.

1/ Tosylates érythro

R = Me JH(O) - H(OTs) = 6,3

$a + b + c = 1$ $\quad b = 56\ \%$

$3(a + c) + 9b = 6,3 \quad a + c = 44\ \%$

R = iPr JH(O) - H(OTs) = 5,9

$a + b + c = 1$ $\quad b = 48\ \%$

$3(a + c) + 9b = 5,9 \quad a + c = 52\ \%$

2/ Tosylate thréo

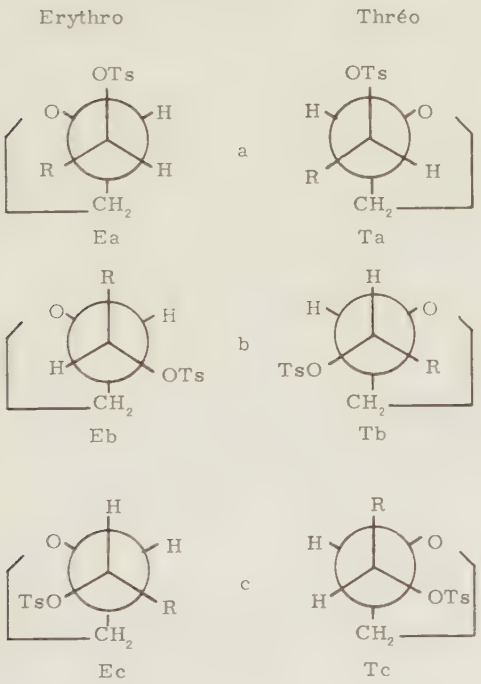
R = Me JH(O) - H(OTs) = 4,8

$$a + b + c = 1 \qquad a = 30\ \%$$
$$3(a + c) + 9\,b = 4,8 \qquad b + c = 70\ \%$$

R = iPr JH(O) - H(OTs) = 5

$$a + b + c = 1 \qquad a = 33\ \%$$
$$3(a + c) + 9\,b = 5 \qquad b + c = 67\ \%$$

Figure 6



III - CONCLUSIONS

Le conformère ayant les hydrogènes en position anti-parallèle est prépondérant dans l'isomère érythro (Eb), mais ce n'est plus le cas dans l'isomère thréo (Ta).

Dans l'isomère érythro, il semble normal que la conformation b soit la plus peuplée : l'encombrement stérique y est minimum et les oxygènes sont en position anti-parallèle, favorable au moment dipolaire de ces oxygènes.

Par contre, la faible importance de la conformation a dans le cas de

l'isomère thréo (traduite par une diminution de la constante de couplage) tient au fait qu'ici, ni les effets stériques, ni les effets inductifs, ne sont favorables (R et CH_2 ainsi que O et OIs sont gauches).

Il ne faut pas attribuer trop d'importance à ces résultats, K1 et K2 n'étant pas connus avec précision, mais les résultats qualitatifs semblent logiques.

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DE LA RÉACTION DE SOLVOLYSE

A - GÉNÉRALITÉS

Quand une réaction de solvolyse touche directement un atome de carbone asymétrique, comme dans les tosylates des tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinols, l'étude du mécanisme est liée à des problèmes stéréochimiques.

I - DIFFERENTS MECANISMES POSSIBLES

On peut avoir un aperçu du mécanisme de la réaction de solvolyse en étudiant la nature et la stéréochimie des produits de solvolyse.

Trois sortes de mécanismes peuvent être envisagées :

On appellera YH le réactif nucléophile utilisé

$$YH = OH_2 \quad H\text{-}COOH, \quad CH_3\text{-}COOH$$

1/ Le mécanisme SN_1

Le mécanisme SN_1 doit conduire à une racémisation tout au moins partielle : partant d'un tosylate érythro ou thréo pur, les produits de solvolyse seraient constitués par le même mélange de dérivés d'alcools érythro et thréo.

2/ Le mécanisme SN_2

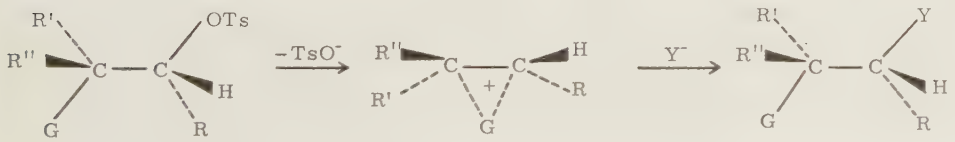
Le mécanisme SN_2 conduit à une inversion de configuration (il y a inversion du carbone portant le groupe tosyle) : partant d'un tosylate thréo ou érythro pur, le produit de solvolyse serait respectivement un dérivé de l'alcool érythro ou thréo pur.

3/ Le mécanisme avec assistance

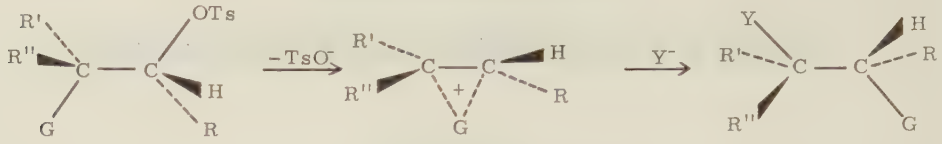
Le mécanisme avec assistance, beaucoup plus compliqué, conduit à différents produits de solvolyse selon la nature du groupe participant.

Les différents produits qui peuvent être obtenus sont :

- soit un dérivé de l'alcool initial avec rétention de configuration



• soit un produit transposé correspondant à la migration du groupe participant. Dans ce dernier cas, il y a inversion de configuration sur les deux carbones (si ceux-ci restent asymétriques).



Avant de discuter notre cas, nous rappellerons quelques exemples de groupes participants que nous pouvons avoir à considérer.

N. B. - Dans tous les exemples de réactions avec participation nous représentons l'étape intermédiaire par un ion cyclique. Ceci n'est qu'une façon d'indiquer la participation du groupe voisin aidant au départ du groupe tosyle. Nous ne présumons en rien de la nature classique ou non classique de l'intermédiaire réel.

II - EXEMPLES DE REACTIONS AVEC PARTICIPATION DE GROUPES VOISINS

1/ Participation de l'oxygène et du carbone

Les mécanismes avec participation de l'oxygène et du carbone sont maintenant bien connus. Nous avons déjà rappelé comment GAGNAIRE avait mis en évidence la participation de l'oxygène dans le cas de la solvolyse du tosylate de l'alcool tétrahydrofurfurylique (1).

Dans cet exemple, aucune participation du carbone n'a été trouvée, contrairement à la désamination nitreuse (2).

Un faible pourcentage de produit récupéré est de l'hydroxy-2 tétrahydrofuranne, dont le mécanisme de formation n'a pu être prouvé (ce composé pourrait provenir d'une participation de l'hydrogène).

2/ Participation de l'hydrogène

En général, la participation de l'hydrogène dans les réactions de solvolyse est difficile à prouver.

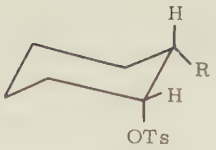
Une participation de l'hydrogène a été suggérée pour expliquer certains faits expérimentaux relatifs aux vitesses de solvolyse et aux produits de réaction des tosylates ou brosylates :

• des alcoyl-2 cyclohexanols (25), du menthol et néomenthol (26) (27).

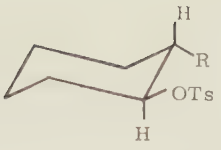
• de certains dérivés butyliques secondaires (28) (29).

a) Les systèmes cycliques

Dans les systèmes cycliques, la vitesse de solvolyse des tosylates ayant le groupement tosyle en position axiale (ka) est plus élevée que celle des composés ayant le groupement tosyle en position équatoriale (ke), dans la mesure où un carbone adjacent à celui portant le groupe tosyle possède un hydrogène en position axiale.



composé cis (ka)



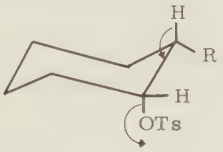
composé trans (ke)

Quelques rapports ka/ke sont reportés dans le tableau V pour une réaction d'acétolyse.

TABLEAU V

R	Me	iPr	tBu	néomenthyle et menthyle
Ke/ka	100	80	2	170

Dans les dérivés cis avec le radical R = Me et iPr, et avec le néomenthyle, l'accélération est attribuée à la participation de l'hydrogène voisin secondaire. Seuls ces isomères ont les conformations requises pour une telle participation, OTs et H étant en position antiparallèle.



Cependant, dans cette série, on s'explique mal pourquoi le dérivé t. Butylique donne une valeur ka/ke de 2.

Mis à part le chlorure de néomenthyle dont la solvolyse conduit presque exclusivement au Δ 3 menthène, les autres composés cités ci-dessus donnent par solvolyse un mélange de plusieurs produits qui laisse supposer que la réaction ne se fait pas selon un mécanisme simple.

b) Les systèmes aliphatiques

En série aliphatique, WINSTEIN et CRAM ont étudié la solvolyse des tosylates de butanols-2 substitués en 3.

D'une part, la substitution sur le carbone 3 provoque une accélération des vitesses de solvolyse (voir tableau VI). Cette accélération est faible.

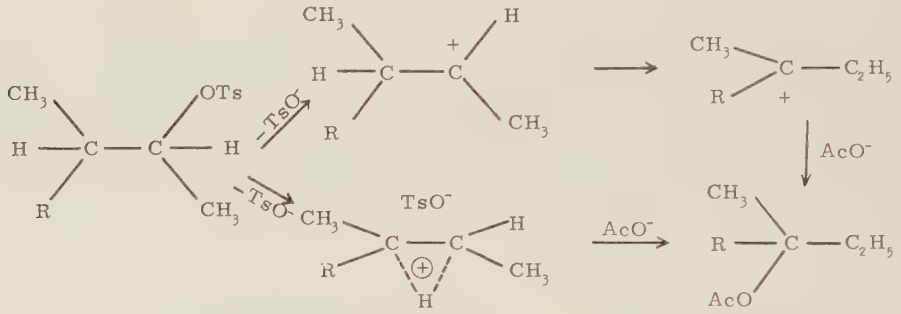
TABLEAU VI

Solvant	R = H	R = Me	R = cyclohexyle	
			Thréo	Erythro
AcOH	I	3	6	14
HCOOH	I	6	12	21

D'autre part, quelque soit le radical R, la réaction conduit au mélange de produits suivants :

- 70 % de produits d'élimination donnant plusieurs éthyléniques
- 30 % de produits de substitution dont :
  - 90 % de dérivé de l'alcool tertiaire
  - 10 % de dérivé de l'alcool secondaire.

Dans ces exemples il est difficile, pour expliquer la formation de produits transposés, de choisir entre un mécanisme avec transposition du carbocation secondaire en carbocation tertiaire, et un mécanisme avec participation de l'hydrogène.



WINSTEIN, dans le cas où le radical R = Me et CRAM, dans le cas où le radical R = cyclohexyle, ont essayé d'élucider le problème en utilisant respectivement des produits de départ deutérés ou optiquement actifs.

WINSTEIN compare les vitesses de solvolyse du produit normal et du produit deutéré en 3 : kh et kd

Le résultat est le suivant (28) :

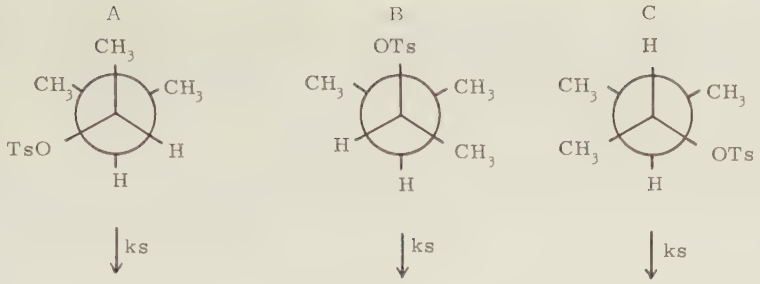
$$\frac{kh}{kd} = \frac{\text{vitesse de } (CH_3)\ 2CH\text{-}CHOTs\text{-}CH_3}{\text{vitesse de } (CH_3)\ 2CD\text{-}CHOTs\text{-}CH_3} = 2,3$$

La valeur kh/kd est élevée par rapport à la valeur attendue en considérant le ralentissement qui affecterait une réaction se faisant par un mécanisme SN_1.

WINSTEIN conclue à l'existance effective mais partielle de la participation de l'hydrogène. La valeur de la vitesse k observée serait en réalité, la somme de deux vitesses de solvolyse, l'une ks (sans participation de l'hydrogène) et l'autre k_Δ (avec participation de l'hydrogène).

$$k = ks + k_\Delta$$

k_Δ ne pouvant s'observer que pour la conformation qui place OTs et H en position antiparallèle, on comprend pourquoi l'accélération observée est faible.



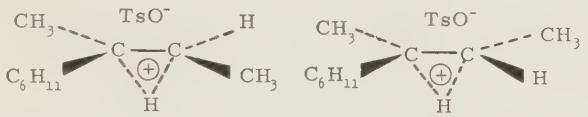
$k_s = N_A k_s^A + N_B k_s^B + N_C k_s^C$ $\qquad k_\Delta^- = N_B k_\Delta^B$

L'étude de la solvolyse dans un mélange eau-dioxanne des tosylates de cyclohexyl-3 butanols-2 a donné à CRAM les résultats indiqués par le tableau VII (29).

TABLEAU VII

	$CH_3-\underset{\displaystyle C_6H_{11}}{\underset{\vert}{CH}}-CHOH-CH_3$	$CH_3-\underset{\displaystyle C_6H_{11}}{\underset{\vert}{C}}(OH)-CH_2-CH_3$
Erythro	activité optique 100 %	activité optique 44 %
Thréo	activité optique 100 %	activité optique 59 %

CRAM propose un mécanisme mettant en jeu l'intermédiaire cyclique suivant :



L'attaque de l'ion ponté se ferait du côté du pont, et conduirait ainsi à un alcool tertiaire optiquement actif.

III - DIFFERENTES POSSIBILITES DE PARTICIPATION POUR LE CAS ETUDIE

A côté du dérivé de l'alcool de départ obtenu par rétention de configuration, les différents produits transposés auxquels on peut s'attendre dépendent de la nature du groupe participant.

1/ Participation de l'oxygène

Dans ce cas, les deux tosylates forment des isomères cycliques cis et trans. En effet, la migration de la liaison C-O se fait avec inversion des

deux carbones C1 et C2, et conduit à un dérivé de l'alcoyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne trans à partir du tosylate de tétrahydrofurfuryl carbinol érythro, et à un dérivé de l'alcoyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne cis à partir du tosylate de tétrahydrofurfuryl carbinol thréo (voir figure 7).

2/ Participation du carbone

Le mécanisme avec participation du carbone est indiqué sur la figure 8. Là encore, la participation du chainon CH2 peut provoquer un élargissement

Figure 7

Participation de l'oxygène

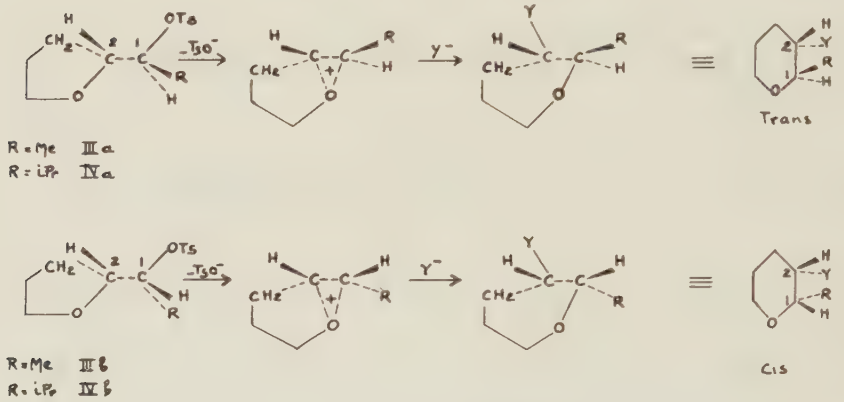
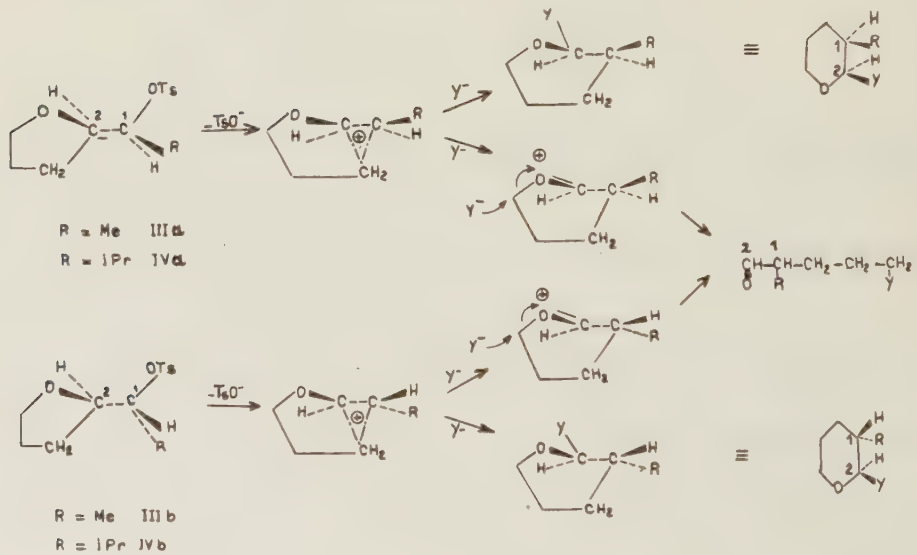


Figure 8

Participation du carbone



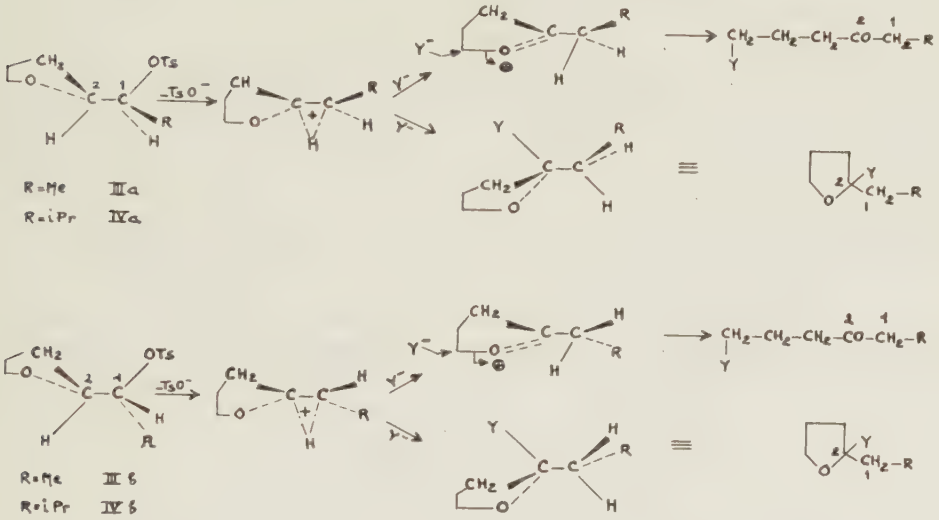
de cycle, avec formation d'un autre couple de tétrahydropyrannes cis et trans dérivant respectivement des tosylates Erythro et thréo. Mais il peut aussi se former un ion oxonium. Dans ce cas, il y a rupture du cycle avec formation d'aldéhyde et perte de l'asymétrie du carbone C2. Les deux isomères thréo et érythro forment alors le même composé. De plus, lorsque le réactif nucléophile est l'eau, il existe un équilibre tautomère entre l'hydroxyaldéhyde et l'hemiacétal cyclique, d'où la disparition de la stéréochimie de ce dernier.

3/ Participation de l'hydrogène

Le mécanisme avec participation de l'hydrogène est indiqué sur la figure 9.

Figure 9

Participation de l'hydrogène



Lorsque la réaction se fait avec participation de l'hydrogène du carbone C2, le carbone 1 perd son asymétrie. C'est pourquoi les isomères thréo et érythro doivent conduire au même produit. Le substituant Y^- peut se fixer sur le carbone 2 on obtient alors un tétrahydrofuranne. Il peut encore rompre la liaison carbone oxygène opposée au carbone 2, ce qui conduit à l'ouverture du cycle avec formation d'une cétone γ substituée.

Dans le cas d'une hydrolyse ($Y^- = OH^-$) il y a tautomérie entre les formes ouverte et fermée.

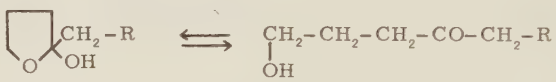
B - SYNTHÈSE DE CERTAINS PRODUITS ATTENDUS

I - ALCOYL-2 HYDROXY-2 TETRAHYDROFURANNE

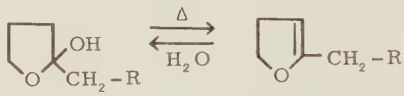
Nous avons préparé l'éthyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne et l'isobutyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne.

Remarquons de suite que :

- aucun résultat stéréochimique n'est possible sur ces composés, le carbone asymétrique étant racémisable à cause de l'équilibre tautomère suivant :

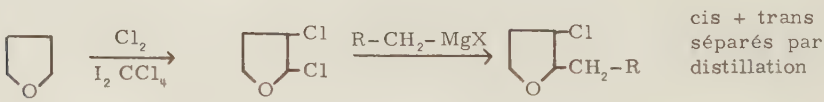


- ces composés sont instables et se déshydratent par distillation, inversement, les éthyléniques obtenus sont très hygroscopiques et s'hydratent suivant la réaction inverse :

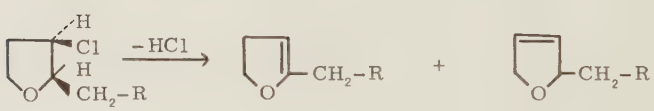


La synthèse a été réalisée à partir du tétrahydrofuranne par les réactions suivantes :

1/ Alcoyl-2 dihydrofuranne



cis + trans séparés par distillation



R = Me	IX α	IX β
R = iPr	X α	X β

Le passage du tétrahydrofuranne à l'alcoyl-2 chloro-3 tétrahydrofuranne a été effectué selon la méthode indiquée par CROMBIE (6), et la déchlorhydratation des dérivés chlorés selon celle indiquée par RIOBE pour les dérivés tétrahydropyranniques (31).

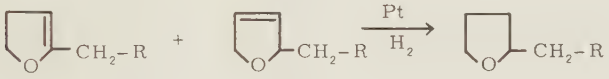
Les constantes de l'éthyl-2 dihydrofuranne sont données par NORMANT (30).

Dans chacun des cas où le radical R = Me et R = iPr, une distillation à la bande tournante du mélange α et β d'éthyléniques n'a pas permis d'obtenir les isomères α et β purs de façon certaine.

On a essayé de suivre la séparation des α et β éthyléniques par les spectres infra-rouge des différentes fractions de distillation. Les spectres montrent la très grande instabilité de ces composés. En effet, à côté de la bande à 1.665-1.670 cm^{-1} caractéristique de la double liaison vinylique (la double liaison allylique ne donnant aucune bande dans cette région à cause de la symétrie de la molécule), une bande à 1 710 cm^{-1} apparaît. L'importance de cette bande est croissante en fonction du temps. On ne peut pas l'attribuer à une fonction cétonique créée par hydratation étant donné l'absence de la bande caractéristique de la fonction alcool.

La chromatographie gazeuse vérifie ces résultats de grande instabilité : un échantillon fraîchement distillé passé sur colonne de P.E.G. donne deux pics correspondant à chacun des isomères α et β (l'isomère α ayant le plus petit temps de rétention). Le même échantillon passé une heure plus tard ne donne plus aucun pic dans les mêmes conditions.

Alcoyl-2 tétrahydrofuranne : l'hydrogénation sur platine des alcoyl-2 dihydrofurannes en solution dans l'éther à température ordinaire donne les alcoyl-2 tétrahydrofurannes.



R = Me XI
R = iPr XII

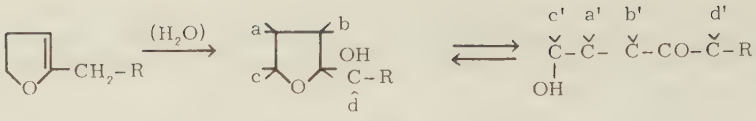
Les constantes du composé XI sont données par PAUL (32), celles du composé XII par SUIKIN (33).

2/ Alcoyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne

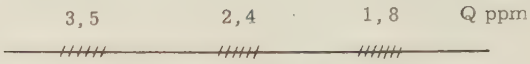
Le mélange des isomères éthyléniques obtenu précédemment est mis en présence d'eau acidulée. Seul l'isomère α s'hydrate pour donner l'alcoyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne qui reste en solution aqueuse.

L'éthyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne a été caractérisé par sa phényluréthane. Etant donné le faible rendement de cette dernière réaction les spectres de R.M.N. sont un meilleur moyen pour vérifier la pureté des alcoyl-2 tétrahydrofurannes. Ils permettent, en outre, de pondérer la forme ouverte et la forme fermée.

Les spectres des solutions de tétrachlorure de carbone avec le tétraméthylsilanne comme référence donnent les résultats suivants :



R = Me XIII
R = iPr XIV



Protons de la forme fermée	c = 2	d = 2	a + b = 4
Protons de la forme ouverte	c' = 2	b' + d' = 4	a' = 2
R = Me XIII	2	2,6	3,4
R = iPr XIV	2	2,7	3,3
2x + 4y = 2,6	x = 0,7	y = 0,3	
2x + 4y = 2,7	x = 0,65	y = 0,35	

Les pourcentages des formes ouverte et fermée sont indiqués dans le tableau VIII. WIEMANN et MAITTE ont mis en évidence l'existence d'un équilibre analogue pour l'alcool acétopropylique par l'étude des spectres RAMAN (34).

TABLEAU VIII

R	Forme cyclique	forme ouverte
Me	70 %	30 %
iPr	65 %	35 %

II - ALCOYL-2 DIHYDROPYRANNES

Les alcoyl-2 dihydropyrannes ont été préparés en vue de déterminer la structure et la stéréochimie des alcoyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyrannes obtenus au cours de l'hydrolyse (voir ci-dessous).

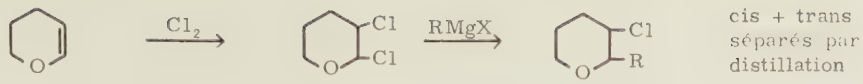
Leur préparation a été réalisée d'après un procédé que RIOBE avait appliqué à quelques exemples dont le radical R = Me (31).

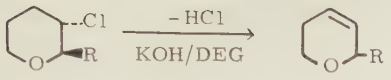
La déchlorhydratation des alcoyl-2 chloro-3 tétrahydropyrannes trans permet d'obtenir les isomères α purs (XVα et XVIα).

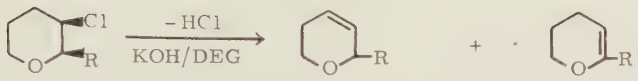
Les dérivés dihydropyranniques sont plus stables que les dérivés dihydrofuranniques.

Les isomères α et γ sont caractérisés par la chromatographie gazeuse, les spectres infra-rouge, et les spectres de R.M.N.

En chromatographie gazeuse, les isomères γ ont le plus petit temps de rétention sur colonne de P.E.G. et le plus grand temps de rétention sur colonne de silicone.



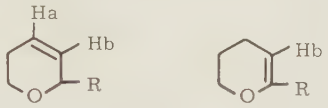




R = Me XV α XV γ
R = iPr XVI α XVI γ

Les spectres infra-rouge des isomères γ présentent une bande à 1.670 cm-1, ceux des isomères α une faible bande à 1.650 cm-1.

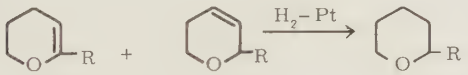
Les spectres de R.M.N. sont différents : dans l'isomère α les deux protons Ha et Hb donnent des signaux vers 5,7 ppm., alors que dans l'isomère γ, le proton Hb donne un signal vers 4,4 ppm.



N.B. - La distillation à la bande tournante du mélange de méthyl-2 dihydropyrannes permet de séparer les deux isomères α et γ (*).

Alcoyl-2 tétrahydropyranne : l'hydrogénation catalytique des alcoyl-2 dihydropyrannes se fait dans les mêmes conditions que celles des alcoyl-2 dihydrofurannes.

On obtient ainsi les alcoyl-2 tétrahydropyrannes :



R = Me XVII
R = iPr XVIII

Les constantes du méthyl-2 tétrahydropyranne sont données par PAUL (32).

(*) L'ordre des points d'ébullition est analogue à celui indiqué par RIOBE mais contraire à celui indiqué par PAUL (31).

Eb (XVα) = 106° Eb (XVγ) = 108°

C - SOLVOLYSE DANS L'EAU

I - CONDITIONS DE L'HYDROLYSE

L'hydrolyse est réalisée par ébullition du tosylate avec un excès d'eau. Après neutralisation de l'acide paratoluène sulfonique par du carbonate de potassium, la solution aqueuse est extraite en continu à l'éther. Le produit brut récupéré est composé uniquement de produits lourds de formules brutes $C_6H_{12}O_2$ (R = Me) et $C_8H_{14}O_2$ (R = iPr).

II - HYDROLYSE DES TOSYLATES ERYTHRO

La distillation fractionnée et la chromatographie gazeuse ont permis d'identifier et de doser les produits formés.

On obtient un mélange composé principalement :

- de tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinol érythro Ia ou IIa

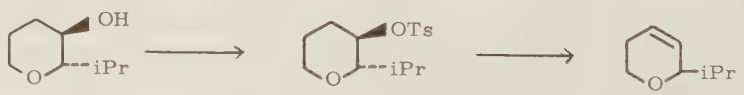
- d'un alcool secondaire dont les propriétés physiques et le spectre infra-rouge montrent qu'il s'agit de l'alcoyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne (voir ci-dessous la détermination de la stéréochimie de cet alcool) XIXa ou XXa.

- d'un produit qui se décompose en chromatographie gazeuse en donnant le pic de l'eau. Par distillation, ce produit se décompose en donnant de l'eau et un éthylénique récupérés dans un piège placé entre le haut de la colonne et la pompe à vide.

L'hydrogénation de cet éthylénique donne l'alcoyl-2 tétrahydrofuranne XI ou XII.

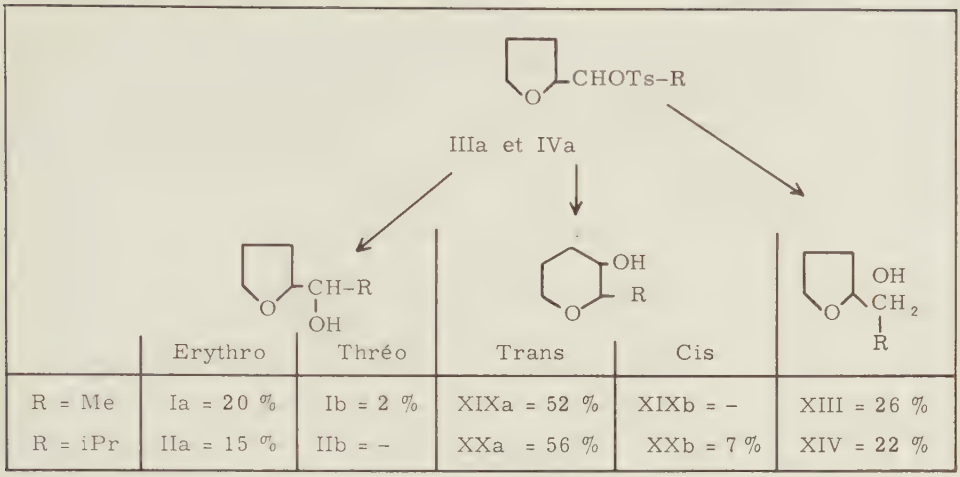
Les résultats de l'hydrolyse sont résumés dans le tableau IX (a).

La stéréochimie de l'isopropyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne trans obtenu, a été déterminée par passage de cet alcool au tosylate XXIa suivi d'une trans élimination de l'acide paratoluène sulfonique. L'expérience donne uniquement l'isopropyl-2 dihydrofuranne α. L'identification de ce dernier avec l'isomère obtenu après déchlorhydratation de l'isopropyl-2 chloro-3 tétrahydropyranne (voir précédemment) a été réalisée par la chromatographie gazeuse et les spectres de R. M. N.



XXa XXIa XVI α

TABLEAU IX (a)



	Erythro	Thréo	Trans	Cis	
R = Me	Ia = 20 %	Ib = 2 %	XIXa = 52 %	XIXb = –	XIII = 26 %
R = iPr	IIa = 15 %	IIb = –	XXa = 56 %	XXb = 7 %	XIV = 22 %

L'oxydation de l'alcool XXa par la méthode de SARETT donne l'isopropyl-2 tétrahydropyranne one-3 XXII. La réduction de cette cétone par l'hydrure de lithium aluminium donne un mélange d'isopropyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne cis et trans. Ceci nous a permis d'identifier l'isomère cis obtenu après l'hydrolyse du tosylate IVa.

Il n'a pas paru utile de vérifier directement la stéréochimie du méthyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne trans obtenu au cours de la solvolyse du tosylate IIIa. Son spectre de R.M.N. ainsi que son spectre infra-rouge correspondant bien à un isomère trans.

Aucune trace d'hydroxy-2 alcoyl-3 tétrahydropyranne n'a pu être décelée dans les produits de piège ou le résidu de distillation.

III - HYDROLYSE DES TOSYLATES THREO

La solvolyse des tosylates thréo est apparemment beaucoup plus rapide que celle des tosylates érythro.

La chromatographie gazeuse du produit brut prouve que l'on obtient :

- une faible proportion d'alcoyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne uniquement dans le cas du dérivé isopropylique.

- un produit qui se décompose sur la colonne.

- aucune trace de tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinol thréo ou érythro.

Un essai de distillation à la colonne à bande tournante ne conduit qu'à des produits récupérés dans le piège.

Le produit principal de l'hydrolyse semble donc être l'alcoyl-2 Hydroxy-2 tétrahydrofuranne.

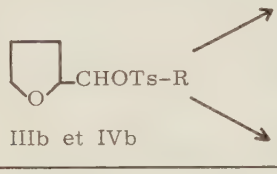
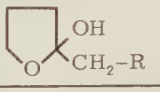
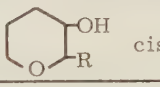
Dans le cas où le radical R = Me, le produit brut a été caractérisé par sa phényluréthane avec un rendement de 36 % seulement (le rendement est identique à celui obtenu à partir de l'alcoyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne obtenu précédemment).

Dans les cas où le radical R = Me et R = iPr, les produits bruts d'hydrolyse sont distillés sur alumine pour provoquer une déshydratation totale. Les produits déshydratés sont hydrogénés sur Pt et identifiés avec les alcoyl-2 tétrahydrofurannes correspondants obtenus de façon indépendante.

Enfin les spectres de R.M.N. faits sur les produits bruts d'hydrolyse vérifient la structure ainsi attribuée.

Les résultats de l'hydrolyse sont résumés dans le tableau IX (b) :

TABLEAU IX (b)

	Produits formés	R = Me	R = iPr	
 IIIb et IVb		~ 100 %	~ 98 %	
	 cis		~ 2 %	

IV - CONCLUSION SUR LES RESULTATS D'HYDROLYSE

1/ Tosylates érythro

Les différents produits obtenus sont en faveur d'une réaction de substitution éventuellement accompagnée d'une réaction d'élimination.

La réaction de substitution se ferait selon un mécanisme avec participation d'oxygène (et peut-être d'hydrogène), en compétition avec le mécanisme SN_1.

En effet, la présence de Ib et de XXb peut s'expliquer par la formation d'un carbocation. Dans le cas où le radical R = Me, ce carbocation donnerait lieu à une racémisation du produit de départ ; dans le cas où le radical R = iPr, ce carbocation subirait une transposition et donnerait par suite un mélange de XXa et XXb (voir figure 10).

Nous pouvons donc conclure que la participation de l'oxygène constitue le mécanisme dominant de l'hydrolyse. Il s'y ajoute un mécanisme SN_1 de faible importance.

Pour la formation de l'alcoyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne XIV ou XIII, qui représente à peu près un quart des produits, on peut hésiter entre deux mécanismes : la déshydratation et la participation de l'hydrogène.

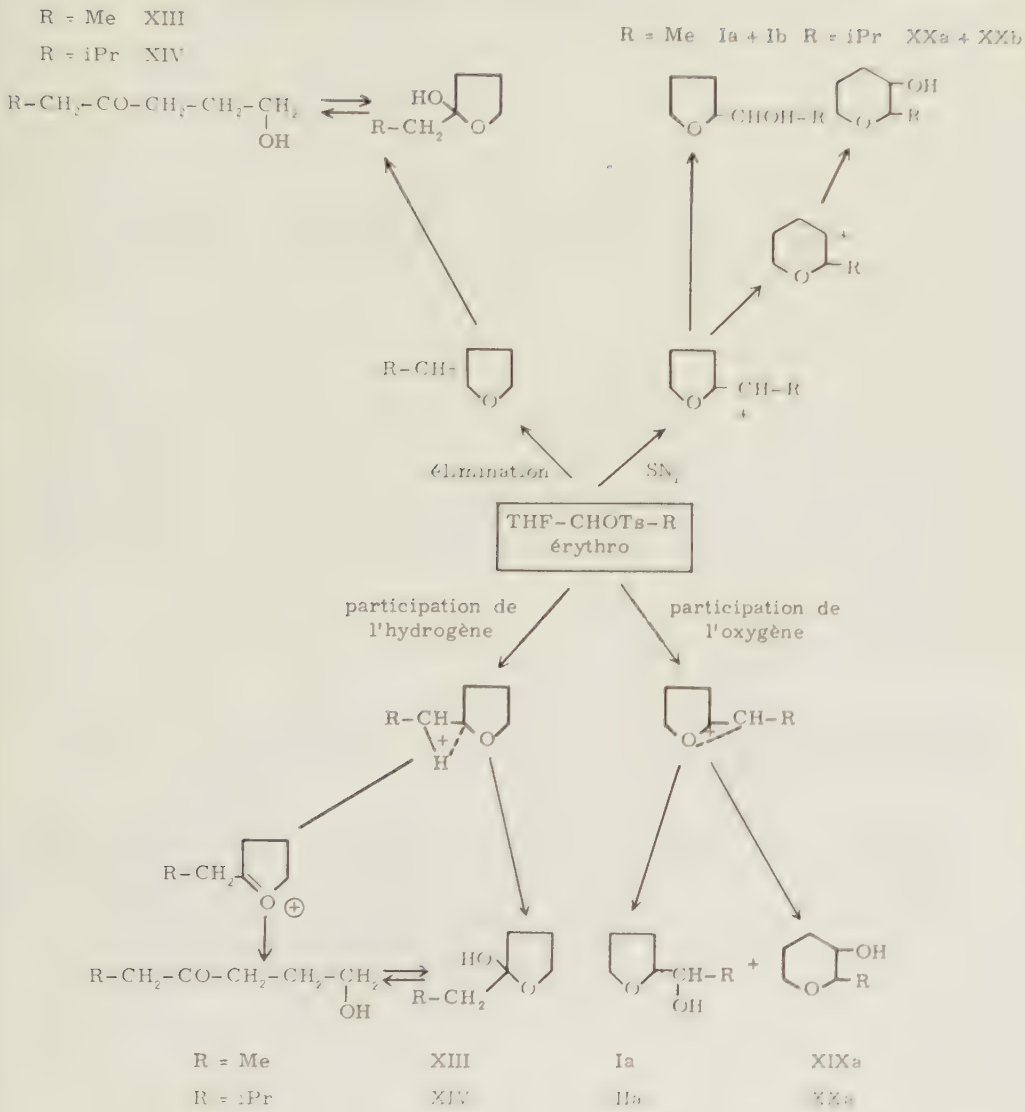
2/ Tosylates thréo

Contrairement aux cas des tosylates érythro, le mécanisme avec participation de l'oxygène n'est pas le mécanisme dominant.

Le principal produit récupéré est l'alcoyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne.

Là encore, nous ne pouvons pas préciser son mécanisme de formation.

Figure 10


R = Me XIII
R = iPr XIV
R = Me Ia + Ib R = iPr XXa + XXb
Elimination
SN1
THF-CHOTs-R
érythro
participation de l'hydrogène
participation de l'oxygène
R = Me XIII Ia XIXa
R = iPr XIV IIa XXa

D - SOLVOLYSE DANS L'ACIDE FORMIQUE

Bien que les conditions de la formolyse (en phase homogène) soient différentes de celles de l'hydrolyse (en phase hétérogène), les produits récupérés sont de même espèce dans les deux cas.

I - CONDITIONS DE LA FORMOLYSE

La solution de tosylate dans l'acide formique est portée à l'ébullition. L'ébullition commencée continue d'elle-même. Après évaporation de l'acide formique sous vide, le résidu est repris à l'eau et la phase aqueuse extraite à l'éther. La phase éthérée est lavée (pour éliminer l'acide formique restant et l'acide paratoluène sulfonique formé) et l'éther évaporé. On obtient ainsi un mélange de formiates et d'alcools. De façon à ne récupérer que des alcools, l'hydrolyse du mélange est faite avec une solution de carbonate de sodium à 10 %.

II - PRODUITS RECUPERES

Les résultats de formolyse dans le cas des tosylates érythro : IIIa et IVa, sont donnés dans le tableau X (a), ceux des tosylates thréo : IIIb et IVb dans le tableau X (b).

Il existe une petite différence entre la formolyse et l'hydrolyse dans le cas des tosylates érythro IIIa et IVa ; le pourcentage de tétrahydrofurfuryl méthyl carbinol thréo a diminué, et aucune trace d'isopropyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne cis n'a pu être décelée. Ces deux composés sont attribués à l'existence du mécanisme SN_1, il est donc normal d'observer leur disparition dans la formolyse. En effet, le mécanisme SN_1 est d'autant plus favorisé que le pouvoir ionisant du milieu est plus fort, or, l'acide formique est réputé pour avoir un pouvoir ionisant inférieur à celui de l'eau.

FORMOLYSE

TABLEAU X (a)

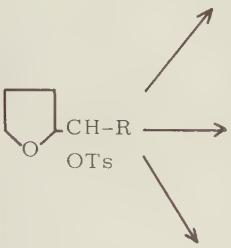
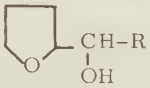
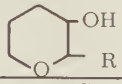
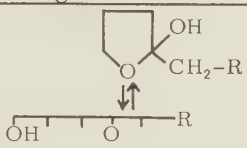
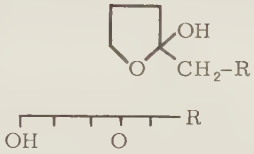
	Produits formés	R = Me	R = iPr
	 Erythro	Ia = 12 %	IIa = 11 %
	Thréo	Ib = 1 %	IIb < 1 %
	 Trans	XIXa = 43 %	XXa = 69 %
	Cis	XIXb = –	XXb = –
		XIII = 44 %	XIV = 20 %

TABLEAU X (b)

	Produits formés	R = Me	R = iPr
		XIII ~ 100 %	XIV ~ 100 %

III - CONCLUSION

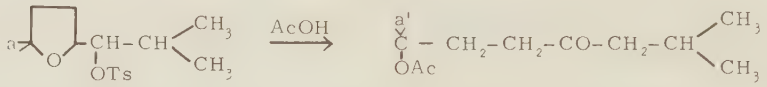
La réaction de formolyse se fait par le même mécanisme que la réaction d'hydrolyse.

La grande différence observée entre le comportement des isomères érythro et thréo existe toujours.

E - SOLVOLYSE DANS L'ACIDE ACÉTIQUE

Pour des raisons expliquées plus loin, nous avons été amenés à faire l'acétolyse du tosylate de tétrahydrofurfuryl isopropyl carbinol thréo IVb. L'acétolyse a été faite dans un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique. Le contact de l'eau lors de la récupération du produit de réaction a été évité au maximum (Voir partie expérimentale).

Le principal produit obtenu dans ce cas est l'acétate du composé XIV sous sa forme ouverte.

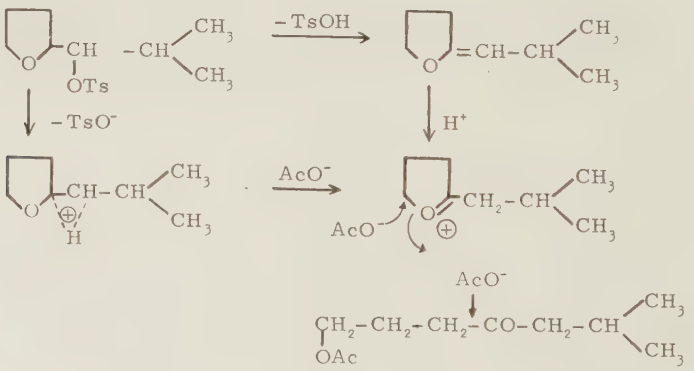


La structure de la forme ouverte du composé XIV a été déterminée par les spectres infra-rouge et les spectres de R. M. N.

- les spectres infra-rouge présentent deux bandes dans la région d'absorption des carbonyles : une bande à 1.710 cm^{-1} caractéristique d'une fonction cétonique, et une bande à 1.740 cm^{-1} caractéristique d'une fonction ester.

- dans les spectres de R. M. N., les protons (a) du cycle tétrahydrofurfurylique donnent un triplet dégénéré vers 3,6 ppm, alors que les protons (a') de la forme ouverte donnent un triplet vers 4 ppm.

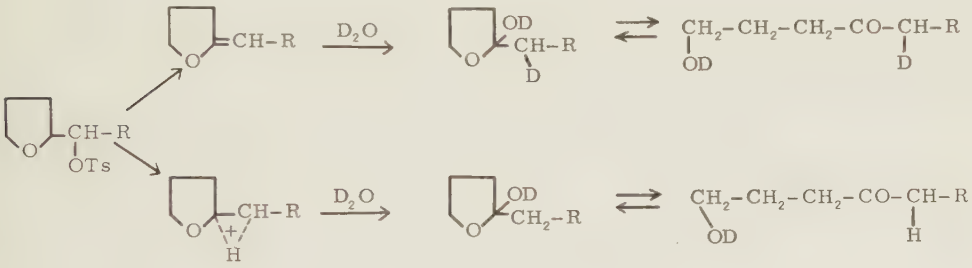
D'après ce résultat, la participation de l'hydrogène implique l'intermédiaire d'un ion oxonium. Rappelons toutefois que la possibilité d'une réaction d'élimination subsiste toujours. En effet, la réaction d'élimination se faisant en milieu acide, il peut y avoir protonation de l'éther vinylique et ouverture du cycle.



F - SOLVOLYSE DANS LES SOLVANTS DEUTÉRÉS

Le mécanisme de formation des alcoyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofurannes n'a pu être établi avec certitude puisqu'ils peuvent provenir soit d'une déshydratation suivie d'une hydratation, soit d'une substitution avec participation d'hydrogène.

On pouvait espérer résoudre le problème par l'utilisation d'un solvant deutéré, la deutération devant être différente dans les deux hypothèses.



R = Me XIII

Cette deutération éventuelle d'un groupe méthylène pouvait être mise en évidence par R. M. N.

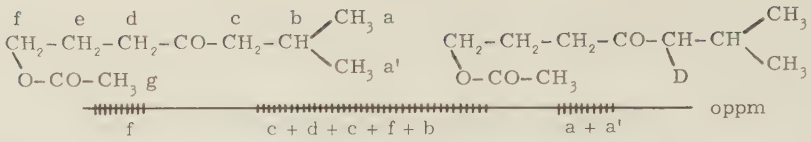
Il y avait cependant un écueil : le composé XIII est en équilibre avec une hydroxycétone. Celle-ci possède deux groupes méthylènes dont les protons sont échangeables avec le deutérium du solvant. En se plaçant dans un milieu tamponné pour éviter les catalyses acide et basique de l'échange, on pouvait espérer que l'échange serait moins rapide que la réaction de solvolyse.

L'expérience a été faite dans l'eau lourde à 99 % avec un tampon phosphate à pH7.

Les mesures de R. M. N. ont indiqué une deutération très poussée.

Une autre expérience a été faite dans le cas du tosylate de tétrahydrofurfuryl isopropyl carbinol thréo, par acétolyse dans un mélange d'acide acétique deutéré CH_3-COOD et d'anhydride acétique (quatre heures et demie d'ébullition), afin d'éviter l'équilibre tautomère précédent.

Les spectres de R. M. N. de l'acétate se présentent de la façon suivante :



2 protons 9 ou 10 protons 6 protons

Les protons b c d e f donnent un massif très compliqué que nous n'avons pas analysé. La précision de la courbe intégrée ne permet pas de déterminer de façon précise l'existence de 9 ou 10 protons. Cependant, dans le cas d'un composé deutéré, un proton b disparaissant, on peut s'attendre à une modification sensible du spectre.

Le produit obtenu par l'acétolyse dans l'acide acétique deutéré et celui obtenu par acétolyse dans l'acide acétique, donnent des spectres rigoureusement identiques.

Les résultats de cette expérience sans être formellement concluants sont en faveur d'un mécanisme avec participation d'hydrogène.

G - MESURES DE CINÉTIQUE

En plus des différences observées dans les produits de solvolyse, expérimentalement les réactions sont beaucoup plus rapides pour les tosylates thréo que pour les tosylates érythro. Il était donc intéressant de faire des mesures précises de cinétique.

Les mesures de cinétique ont été effectuées par conductimétrie. La faible solubilité des tosylates dans l'eau nous a conduit à prendre comme solvant un mélange eau-acétone à 10 % d'acétone.

La conductibilité de la solution en fonction du temps est proportionnelle à la quantité d'acide paratoluène sulfonique formé. La méthode utilisée pour déterminer les constantes de vitesse est celle indiquée par GAGNAIRE (1).

Les résultats obtenus se trouvent dans le tableau XI.

TABLEAU XI

$k.10^5.S$				
	R - Me		R = iPr	
	Thréo IIIb	Etythro IIIa	Thréo IVb	Etythro IVa
69,5°	1,35 ± 0,03	1,00 ± 0,03	2,76 ± 0,05	2,63 ± 0,07
60,6°	0,66 ± 0,02	0,46 ± 0,03	1,32 ± 0,03	1,00 ± 0,04
E	18,1 kc/M	19,3 kc/M	18,4 kc/M	24 kc/M

Les résultats de cinétique montrent que les tosylates érythro et thréo s'hydrolysent avec des vitesses comparables, malgré les différences observées précédemment. Un même mécanisme (avec participation) peut donc être envisagé pour chacun des isomères, la plus grande rapidité de réaction des thréo provenant de leur plus forte solubilité.

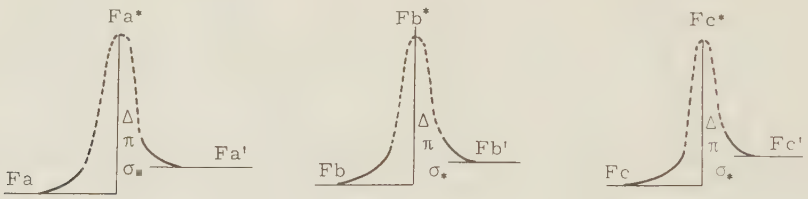
H - CONCLUSION SUR LA RÉACTION DE SOLVOLYSE

Les résultats obtenus montrent que le mécanisme dominant de la solvolyse des tosylates érythro IIIa et IVa est la participation de l'oxygène.

Les résultats de solvolyse des tosylates thréo IIIb et IVb ne permettent pas de faire un choix rigoureux entre une réaction d'élimination suivie d'addition et une réaction de substitution avec participation de l'hydrogène. Ce dernier mécanisme semble pourtant assez vraisemblable compte tenu de la solvolyse faite dans l'acide acétique deutéré et des mesures de cinétique.

Dans les deux cas, aucune participation du carbone n'a pu être mise en évidence (on n'a jamais isolé de dérivés d'hydroxy-2 alcoyl-3 tétrahydropyranne ou de l'hydroxyaldéhyde tautomère).

Les différents produits attendus résultant de la participation du carbone, de l'oxygène ou de l'hydrogène dépendent respectivement des proportions des conformères (a) (b) et (c) (voir figure 6), et surtout des énergies d'activation ΔFa^*, ΔFb^*, ΔFc^* entre les états énergétiques initiaux et les états énergétiques de transition (a^* b^* c^*).



L'absence de la participation du carbone, bien que la conformation requise pour celle-ci ait été directement mise en évidence par les spectres de R. M. N. des tosylates thréo (Ta représente environ 30 %), indique que ΔFa^* a une valeur certainement bien supérieure à ΔFb^* et ΔFc^*.

Si l'on admet la participation de l'hydrogène, les mesures de cinétique montrent que ΔFb^* et ΔFc^* sont du même ordre de grandeur.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Lors de la solvolyse d'un dérivé halogéné ou pseudo-halogéné primaire, la participation d'un groupe voisin alcoxyle secondaire avait été démontrée par GAGNAIRE.

La présente étude prouve que la participation du groupe voisin alcoxyle secondaire est également possible avec un dérivé pseudo-halogéné secondaire.

Malgré le doute qui subsiste sur le processus de formation des produits de la solvolyse des tosylates de tétrahydrofurfuryl alcoyl carbinol thréo, notre travail a très nettement mis en évidence le rôle important de la structure stéréochimique dans les mécanismes de réaction. Nous avons choisi un exemple de composé qui se comporte de façon totalement différente selon sa configuration thréo ou érythro.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

TETRAHYDROFURFURYL METHYL CARBINOL Ia et Ib

Une solution de GRIGNARD préparée à partir de 2,5 moles de bromure de méthyle, 2,8 moles de magnésium et 700 ml. d'éther est refroidie. On y ajoute 2 moles de furfural fraîchement distillé (l'addition dure environ 5 heures). Le mélange abandonné pendant deux jours à température ambiante est ensuite versé sur de la glace pilée en quantité choisie pour obtenir, après hydrolyse, un précipité de magnésie facile à extraire (l'hydrolyse dure plusieurs heures). Après lavage et séchage, on obtient par distillation 222 g. (68 %) de furfuryl méthyl carbinol.

100 g. de furfuryl-méthyl carbinol dans 200 ml. d'alcool absolu sont hydrogénés en présence de nickel Raney sous une pression de 125 atmosphères à une température de 100° pendant trois heures.

Après évaporation de l'alcool éthylique, une distillation du mélange de tétrahydrofurfuryl méthyl carbinols ainsi obtenu permet de séparer purs :

- l'isomère thréo Ib (30 g) : Eb/21 mm = 72° n_D^{18} = 1,446 d_4° = 1,027
- l'isomère érythro Ia (60 g): Eb/21 mm = 82° n_D^{18} = 1,448 d_4° = 1,032

Le dosage du mélange effectué par chromatographie gazeuse sur colonne de P.E.G. donne les pourcentages suivants :

35 % en isomère thréo et 65 % en isomère érythro.

TETRAHYDROFURFURYL ISOPROPYL CARBINOL IIa et IIb

La préparation est la même que celle des composés Ia et Ib.

A partir de 100 g. de furfural, on obtient 104 g. (rendement = 72 %) de furfuryl isopropyl carbinol Eb/24 mm = 91-93°.

L'hydrogénation du furfuryl isopropyl carbinol donne le tétrahydrofurfuryl isopropyl carbinol.

Une distillation à la bande tournante permet de séparer les deux isomères :

- isomère thréo IIb : Eb/21 mm = 93° n_D^{18} = 1,448 d_4° = 0,993
- isomère érythro IIa : Eb/21 mm = 100°5 n_D^{18} = 1,451 d_4° = 1,003

Dans certaines préparations, à côté de l'alcool IIa et IIb, on a obtenu de l'alcool tétrahydrofurfurylique (provenant de l'alcool furfurylique formé lors de l'action du magnésien d'isopropyle sur le furfural). La séparation par distillation à la bande tournante se fait bien.

TOSYLATE DU METHYL-TETRAHYDROFURFURYL CARBINOL ERYTHRO IIIa

A 10 g. d'alcool (quantité maximum sinon les rendements sont beaucoup plus faibles) dissous dans 30 ml. de pyridine maintenus à - 10°, on ajoute 29 g. (1,7 équivalent) de chlorure de tosyle fraîchement cristallisé.

Après trois heures, on ajoute par portions 100 ml. d'eau. Une phase huileuse apparaît (cette phase peut cristalliser), elle est séparée de la phase aqueuse qui, elle-même, est extraite à l'éther. La phase huileuse et la phase éthérée sont rassemblées.

On lave la solution éthérée à l'acide sulfurique à 10 % jusqu'à pH acide, puis au carbonate et au chlorure de sodium.

Après séchage et évaporation, on obtient 21 g. (90 %) de tosylate cristallisé. Une recristallisation dans un mélange éther de pétrole-benzène donne un tosylate pur. F = 47°.

Analyse	% théoriques	% trouvés
	C = 57,77	C = 57,80
	H = 6,66	H = 6,40
	S = 11,96	S = 12,04

TOSYLATE DU METHYL-TETRAHYDROFURFURYL CARBINOL THREO IIIb

Le mode opératoire est le même que précédemment. Le rendement est de 79 % en produit brut.

Le tosylate est purifié par chromatographie sur alumine : 30 g. de tosylate sont chromatographiés sur 400 g. d'alumine d'activité 4, les éluants employés sont l'éther de pétrole et un mélange éther de pétrole-benzène 20 %. Le mélange éther de pétrole-benzène contient le tosylate pur qui cristallise facilement : F = 22°.

Analyse :	% théoriques	% trouvés
	C = 57,77	C = 57,68
	H = 6,66	H = 6,72
	S = 11,96	S = 12,13

TOSYLATE DE TETRAHYDROFURFURYL ISOPROPYL CARBINOL ERYTHRO IVa

Le tosylate est préparé par action de 30 g. de chlorure de tosyle sur 10 g. d'alcool en solution dans 40 ml. de pyridine. Après repos trois jours à 0°, le mélange est hydrolysé et le tosylate récupéré selon la méthode habituelle. On obtient 20 g. de tosylate cristallisé (rendement = 97 %).

Une recristallisation dans l'éther de pétrole donne un produit pur. F = 53°

Analyse :	% théoriques	% trouvés
	C = 60,40	C = 60,46
	H = 7,38	H = 7,48
	S = 10,74	S = 10,81

TOSYLATE DE TETRAHYDROFURFURYL ISOPROPYL CARBINOL THREO IVb

A une solution de 14 g. d'alcool dans 50 ml. de pyridine, on ajoute 45 g. de chlorure de tosyle. Le mélange est laissé trois heures à 0°. Après hydrolyse, on récupère 27 g. de tosylate cristallisé (rendement = 95 %).

Le tosylate est purifié par recristallisation dans l'éther de pétrole. F = 54°.

Analyse :	% théoriques	% trouvés
	C = 60,40	C = 60,53
	H = 7,38	H = 7,27
	S = 10,74	S = 10,48

TOSYLATE DE L'ISOPROPYL-2 HYDROXY-3 TETRAHYDROPYRANNE XXIa

A une solution de 4 g. d'alcool dans 30 ml. de pyridine refroidie à -10°, on ajoute 6 g. de chlorure de tosyle. Le mélange est laissé 24 heures à température ambiante puis hydrolysé. On récupère 7,4 g. de produit cristallisé (rendement = 80 %). Une recristallisation dans l'éther de pétrole donne un produit pur.

Analyse :	% théoriques	% trouvés
	C = 60,40	C = 60,18
	H = 7,38	H = 7,39
	S = 10,74	S = 10,71

HEXANE-DIOL-2-3 ERYTHRO Va

30 g. d'alcool érythro Ia donne dans les conditions indiquées par GAGNAIRE (10) 30 g. d'acétate (rendement = 75 %). Eb/14 mm = 83-84°.

L'acétate est coupé par du bromure d'acétyle (25 g.) en présence de 1 g. de ZnCL2 par chauffage une heure à 80°. Après évaporation de l'excès de bromure d'acétyle sous vide et filtration sur célite, une distillation moléculaire donne 32,7 g. du mélange de coupure (p = 0,5 mm., température du bain d'huile = 115°).

L'analyse donne 33,64 % de brome alors que le pourcentage calculé pour un bromodiacétate donne 28,47 %.

Le rendement de cette réaction serait sans doute amélioré en supprimant la période de chauffage.

La réduction de ce mélange a été effectuée en deux fois : à 11 g. d'hydrure de lithium aluminium dans 180 ml. de tétrahydrofuranne, on ajoute 16 g. du mélange de coupure en solution dans 70 ml. de tétrahydrofuranne. Le mélange est porté à l'ébullition pendant six heures. L'hydrolyse est effectuée par 11 ml. d'eau, 11 ml. de soude à 15 % et 33 ml. d'eau et l'alumine extraite au Soxhlet. Les phases éthérées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium. L'éther évaporé, les deux réductions donnent 10 g. d'un mélange (environ 77 %) dont une distillation avec la colonne à bande tournante permet de séparer :

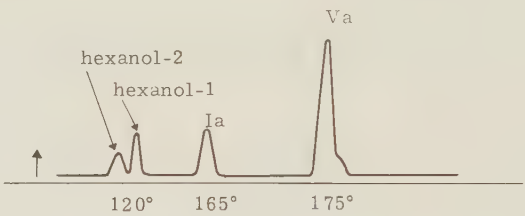
- 2 g. d'un mélange d'hexanol-2 et d'hexanol-3 (identifiés et dosés par chromatographie gazeuse).

- 5 g. d'hexane-diol-2-3 érythro Va donnant un seul pic à la chromatographie gazeuse : Eb/13 mm. = 106° $n_D^{20} = 1,440$.

Analyse :	% théorique	% trouvés
	C = 61,01	C = 60,77
	H = 11,86	H = 11,66

- le résidu est constitué d'un mélange d'hexane-diol-2-3 Va et d'hexane-diol-1-5 ou 1-4.

Chromatogramme du produit brut passé sur colonne de P.E.G. avec programmation. (7,9°/mn de 60° à 175°).



HEXANE-DIOL-2-3 THREO Vb

30 g. d'alcool thréo Ib donnent dans les mêmes conditions que précédemment 31 g. (76 %) d'acétate.

Celui-ci est coupé par le bromure d'acétyle (37 g.) en présence de 1 g. de $ZnCl_2$ par chauffage pendant deux heures dans un bain à 140°. Après évaporation de l'excès de bromure d'acétyle sous vide et filtration sur célite, une distillation moléculaire (P = 0,4 mm. bain à 110°) donne 34,5 g. du mélange de produits de coupure.

L'analyse donne 41,82 % de brome, alors que le pourcentage calculé pour un bromodiacétate est de 28,47 %, et celui calculé pour un dibromoacétate est de 78,23 %. La réduction de ce mélange a été effectuée en deux fois, comme précédemment.

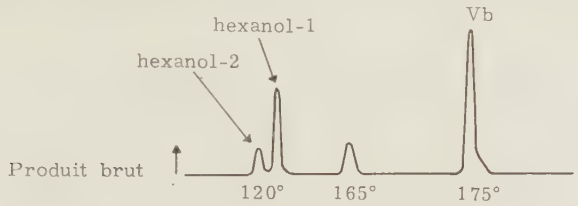
A partir de 33 g. de dérivés bromés, on obtient, après réduction, 9,5 g. (75 %) d'un mélange dont la distillation permet de séparer :

- 1,5 g. d'un mélange d'hexanol-2 et d'hexanol-3 identifiés par chromatographie gazeuse.

- 5,1 g. d'hexanol-diol-2-3 thréo donnant un seul pic en chromatographie gazeuse. Eb/13 = 101,5° n_D^{20} = 1,437.

Analyse :	% théoriques	% trouvés
	C = 61,01	C = 61,16
	H = 11,86	H = 11,78

- le résidu de distillation est constitué d'un mélange d'hexane-diols-2-3 érythro et thréo et d'hexane-diol-1-5 ou 1-4.



Colonne de P.E.G.

TETRAHYDROFURFURYL METHYL CETONE VII

L'acide 2-furfurylique est hydrogéné selon la méthode indiquée par PAUL (35). 15 g. (0,13 mole) d'acide 2-tétrahydrofurfurylique dans 300 ml. d'éther sont ajoutés à 227 g. d'une solution 1,3 M de méthyl lithium (0,3 mole) refroidie par un bain de glace. Après repos une heure à température ambiante, le mélange est hydrolysé par de la glace pilée. La phase aqueuse est extraite en continu à l'éther. La phase éthérée est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation de l'éther, la distillation du produit brut dans un claisen donne 6 gr. de cétone pure : Eb = 56°/15 mm. (rendement de la réaction = 40 %).

L'analyse de cette cétone est mauvaise car elle est très hygroscopique.

TETRAHYDROFURFURYL ISOPROPYL CETONE VIII

L'alcool correspondant est oxydé par la méthode de SARETT (18).

A un mélange de 12 g. d'anhydride chromique dans 120 ml. de pyridine, on ajoute 4 g. d'alcool en solution dans 40 ml. de pyridine. Le mélange est agité pendant une nuit. On ajoute ensuite 200 ml. d'eau et l'on extrait à l'éther (émulsion génante). On lave la phase éthérée avec une solution d'acide à 20 % et les eaux de lavage acides sont extraites en continu à l'éther. Les solutions éthérées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium contenant 5 % de bicarbonate de sodium, puis séchées sur sulfate de sodium.

L'éther évaporé, on récupère 3,9 g de mélange dont l'analyse par chromatographie gazeuse sur colonne de silicone donne les résultats suivants :

Produits non identifiés :	15 %
Cétone	49 %
Alcool	36 %

Une oxydation plus poussée provoque une coupure de la chaîne latérale et donne à côté d'acides, de la γ-butyrolactone, très difficile à séparer de la cétone.

Plusieurs produits bruts ont été rassemblés et une distillation à la colonne à bande tournante avec une bande en téflon permet de récupérer une cétone pure : Eb = 79°/18 mm.

L'analyse de cette cétone est mauvaise car c'est aussi un produit très hygroscopique.

REDUCTION DES TETRAHYDROFURFURYL CETONE PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ALUMINIUM

a) Réduction de la tétrahydrofurfuryl méthyl cétone

3,6 g. de cétone en solution dans 50 ml. d'éther anhydre sont ajoutés à 1,41 g. d'hydrure de lithium aluminium en suspension dans 50 ml. d'éther anhydre. Le mélange est laissé pendant une nuit à température ambiante puis hydrolysé par 1 ml. d'eau, 1 ml. de soude à 15 % et 3 ml. d'eau. L'éther récupéré, l'alumine est extraite au Soxhlet. Les phases éthérées sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium. L'éther évaporé, on récupère 3,5 g. d'un produit à peu près pur (97 %), (la pureté est vérifiée par chromatographie gazeuse avec comme étalon interne IIa).

La composition du mélange d'alcools obtenus est la suivante :

Alcool Ia = 41 %
Alcool Ib = 59 %
} Ia + Ib = 84 %

b) Réduction de la tétrahydrofurfuryl isopropyl cétone

2 g. de cétone sont traités de la même façon que précédemment. Les rendements sont de l'ordre de 90 %.

La composition du mélange obtenu donnée par chromatographie gazeuse (étalon interne : Ib) est :

Alcool IIa = 30 %
Alcool IIb = 70 %
} IIa + IIb = 89 %

ACTION DES ORGANOMAGNESIENS SUR L'ALDEHYDE TETRAHYDROFURFURYLIQUE

a) Magnésien de bromure de méthyle

3 g. de tétrahydrofurfuraldéhyde (0,03 mole) en solution dans 50 ml. d'éther sont ajoutés à une solution de magnésien de bromure de méthyle (55 g. d'une solution 0,8 M). Après repos une nuit à température ambiante, le mélange est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite en continu à l'éther, les phases éthérées lavées par une solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium. L'éther évaporé, on récupère 3 g. de produit brut (rendement = 86 %).

Le dosage du produit brut par chromatographie gazeuse sur colonne de P.E.G. avec l'alcool IIa comme référence donne les résultats suivants :

Aldéhyde tétrahydrofurfurylique : traces

Alcool Ia : 54 %
Alcool Ib : 46 %
} Ia + Ib = 87 %

Plusieurs expériences ont donné des proportions en isomères érythro et thréo variant légèrement autour des valeurs indiquées ci-dessus.

b) Magnésien de bromure d'isopropyle

3 g. de tétrahydrofurfuraldéhyde sont traités par une solution de bromure d'isopropyle dans les mêmes conditions que précédemment. On récupère 3 g. de produit brut (rendement = 69,5 %).

Le produit brut est dosé par chromatographie gazeuse avec l'alcool Ib comme référence :

Aldéhyde tétrahydrofurfurylique = 2 %
Alcool tétrahydrofurfurylique = 2 %
Alcool IIa = 32 %
Alcool IIb = 64 %
} IIa + IIb = 84 %

ETHYL-2 DIHYDROFURANNES IXα et IXβ

On prépare un mélange d'éthyl-2 chloro-3 tétrahydrofurannes (6). A partir de 216 g. de tétrahydrofuranne, on obtient 137 g. d'éthyl-2 chloro-3 tétrahydrofurannes. Une distillation dans une colonne à spirale permet de séparer :

le dérivé trans Eb/15 mm = 53-54°

le dérivé cis Eb/15 mm = 59-62°

La déchlorhydratation du dérivé cis s'effectue de la façon suivante (31) : 91 g. de chlorure sont ajoutés à 215 ml. de diéthylène glycol contenant 111 g. de potasse. Après trois heures de chauffage, il distille un mélange azéotrope d'eau et d'éthyl-2 dihydrofurannes dans un récepteur qui permet de décanter l'eau au cours de la distillation. Les composés IXα et IXβ ainsi récupérés sont séchés sur carbonate de sodium et distillés Eb = 105°-106°.

ETHYL-2 HYDROXY-2 TETRAHYDROFURANNE XIII

Le mélange IXα et IXβ est agité avec de l'eau légèrement acidulée (deux heures d'agitation environ). Le dérivé IXα s'hydrate en éthyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne XIII qui passe dans la phase aqueuse. La phase non miscible à l'eau est constituée par l'isomère IXβ non hydratable.

Phényluréthane de l'alcool XIII : à 1,8 g. d'alcool en solution dans de l'éther sec maintenu à 0°, on ajoute un excès de 10 % d'isocyanate de phényle. Le mélange est évaporé lentement et le résidu solide repris par du benzène tiède. On cristallise ainsi 1,27 g. de phényluréthane. R = 35 %.

Analyse :	% calculés	% trouvés
	C = 66,47	C = 66,36
	H = 7,28	H = 7,22
	N = 6,11	N = 5,95

F = 84°

ETHYL-2 TETRAHYDROFURANNE XI

1 g. d'un mélange IXα et IXβ en solution dans l'éther, est hydrogéné sur platine à température ambiante et à pression normale. Le mélange absorbe 250 ml d'hydrogène (quantité théorique = 245 ml) pour donner l'éthyl-2 tétrahydrofuranne XI.

ISOBUTYL-2 DIHYDROFURANNES Xα et Xβ

L'isobutyl-2 chloro-3 tétrahydrofuranne est préparé de la même façon que l'éthyl-2 chloro-3 tétrahydrofuranne.

Les deux isomères cis et trans sont séparés par distillation fractionnée.

Isomère trans Eb/13 mm = 72° (25 %)

Isomère cis Eb/13 mm = 84° (75 %)

A partir de chacun des deux isomères de l'isobutyl-2 chloro-3 tétrahydrofuranne l'élimination de HCl se fait selon la méthode indiquée pour les éthyl-2 chloro-3 tétrahydrofurannes.

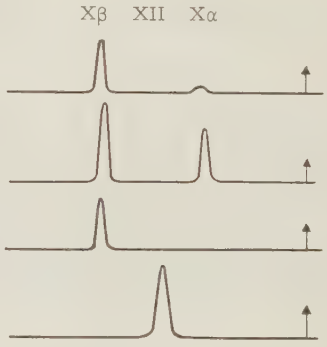
12 g. de chlorure trans permettent de récupérer 5,5 g. d'isobutyl-2 dihydro-2-5 furanne. Eb = 145-147°.

40 g. de chlorure cis permettent de récupérer 20 g. d'un mélange d'isobutyl-2 dihydrofurannes. Eb = 146-147°.

3 g. du mélange d'isomères ainsi obtenu, sont agités pendant 24 heures avec 45 ml. d'une solution d'acide sulfurique environ normale. La phase non miscible à l'eau : (2 g.) est récupérée, il s'agit de l'isobutyl-2 dihydro-2-5 furanne Xβ. La phase aqueuse contenant l'isobutyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne est extraite en continu.

Les chromatogrammes des différents produits obtenus sont les suivants :

Colonne de P. E. G.



Ethylénique obtenu à partir du chlorure trans

Ethyléniques obtenus à partir du chlorure cis

Phase non miscible à l'eau

Après hydrogénation

Une distillation du mélange d'isobutyl-2 dihydrofurannes, à la colonne à bande tournante ne permet pas de séparer les deux isomères. La distillation s'effectue à une température de 146-146°,5.

ISOBUTYL-2 TETRAHYDROFURANNE XII

1/ Hydrogénation des composés Xα et Xβ)

L'hydrogénation sur Pt. de 1,53 g. du mélange d'isobutyl-2 dihydrofurannes en solution dans l'éther absorbe 290 ml. d'hydrogène (quantité théorique : 290 ml.). On obtient ainsi l'isobutyl-2 tétrahydrofuranne.

2/ Réduction par l'hydrure de lithium-aluminium du tosylate de l'isopropyl tétrahydrofurfuryl carbinol

A un mélange de 8 g. de LiAlH dans 150 ml. d'éther, on ajoute goutte à goutte une solution de 38 g. de tosylate (érythro + thréo). Après chauffage à reflux pendant deux heures, l'hydrolyse est faite avec 9 ml. d'eau, 9 ml. de soude à 15 %, 27 ml. d'eau. La phase éthérée est récupérée, et l'alumine extraite en continu au Soxhlet. Les phases éthérées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium. L'éther évaporé, le produit récupéré est distillé sous pression normale : on obtient ainsi 11,5 g. d'isobutyl-2 tétrahydrofuranne. Eb = 156° Rendement = 70 %.

Analyse :	% théoriques	% trouvés
	C = 75,00	C = 75,02
	H = 12,50	H = 12,17

METHYL-2 DIHYDROPYRANNES XVα et XVβ METHYL-2 TETRAHYDROPYRANNE XVII

La synthèse du méthyl-2 dihydropyranne a été effectuée selon la méthode indiquée par O. RIOBE (31).

A partir de 84 g. de dihydropyranne, on obtient 52 g. d'un mélange de méthyl-2 chloro-3 tétrahydropyrannes cis et trans, séparés par distillation.

La déchlorhydratation de 12 g. de dérivé trans, donne 6,1 g. de méthyl-2 dihydropyranne α (Rendement = 69 %).

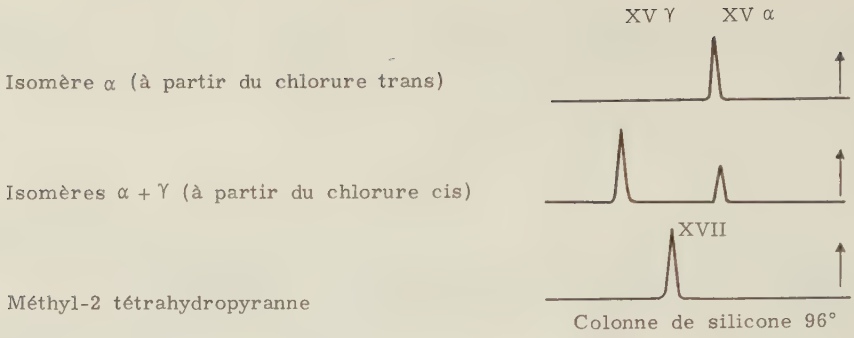
La déchlorhydratation de 22 g. de dérivé cis, donne 10,5 g. d'un mélange de méthyl-2 dihydropyrannes α et γ. Ces deux isomères sont identifiés par chromatographie gazeuse sur colonne de silicone (rendement = 66 %).

Une distillation du mélange des deux isomères, dans une colonne à bande tournante, permet de les séparer :

Eb de l'isomère α = 106°

Eb de l'isomère γ = 108°

L'hydrogénation sur Pt du mélange des deux isomères conduit au méthyl-2 tétrahydropyranne XVII.



ISOPROPYL-2 DIHYDROPYRANNES XVIα et XVIγ - ISOPROPYL-2 TETRAHYDROPYRANNE XVIII

L'isopropyl-2 chloro-3 tétrahydropyranne est préparé selon la méthode indiquée pour le méthyl-2 chloro-3 tétrahydropyranne (Rendement = 53 %).

Les deux isomères cis et trans sont séparés par distillation.

Eb de l'isomère cis = 76°/11 mm

Eb de l'isomère trans = 69-71°/11 mm

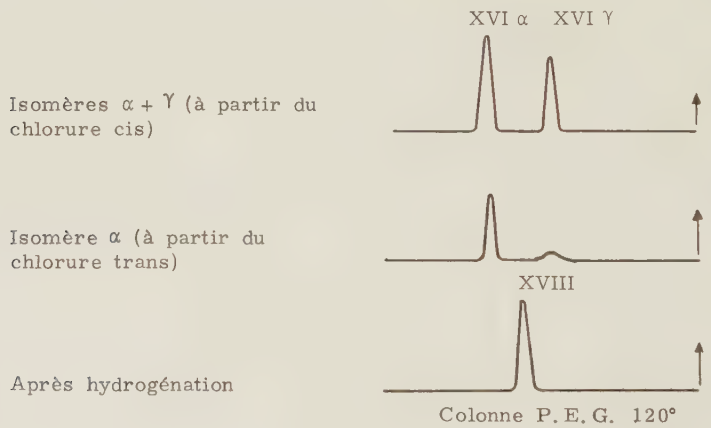
A partir de 20,5 g. de chlorure cis, on obtient après deux distillations 6,6 g. d'isopropyl-2 dihydropyranne. Eb = 156°. La chromatographie gazeuse donne la composition suivante :

isopropyl-2 dihydropyranne γ = 43 %

isopropyl-2 dihydropyranne α = 57 %

Le chlorure trans donne uniquement l'isopropyl-2 dihydropyranne α.

L'hydrogénation catalytique des dérivés XVIα et XVIβ sur Pt à pression ordinaire donne l'isopropyl-2 tétrahydropyranne XVIII.



HYDROLYSE DE IIIa - OBTENTION DE XIXa

2 l. d'eau contenant 60 g. de tosylate sont portés à l'ébullition pendant 12 heures. La solution, alors homogène, est additionnée de carbonate de potassium (deux fois la quantité nécessaire à la neutralisation), et extraite en continu à l'éther. Après séchage de la phase éthérée sur sulfate de sodium, l'éther est évaporé. On obtient 21 g. de produit brut de solvolyse (rendement 82 % pour un mélange de $C_6H_{12}O_2$).

L'analyse de ce mélange par chromatographie gazeuse avec comme étalon l'alcool tétrahydrofurfurylique, montre que 73 % du mélange sont constitués d'alcools de formule brut $C_6H_{12}O_2$, les 27 % restants étant constitués de produits d'élimination de l'éthyl-2 hydroxy-2 tétrahydrofuranne (XIII) qui ne passe pas en chromatographie gazeuse dans les conditions des alcools.

Une distillation à la bande tournante confirme l'analyse des produits de solvolyse faite par chromatographie gazeuse (sur colonne de P.E.G. pour déterminer les pourcentages de Ia, Ib et XIXa et sur silicone avec l'alcool IIa comme étalon pour déterminer le pourcentage de XII qui se décompose)

Alcool Ib = 2 %

Alcool Ia = 20 %

Alcool XIXa = 52 %

Le point d'ébullition de l'alcool XIXa est de 91°5 sous 17 mm.

L'analyse de ce composé est la suivante :

% théoriques	% trouvés
C = 62,06	C = 61,81
H = 10,32	H = 10,29
O = 27,58	O = 27,53

Le reste des produits d'hydrolyse, soit 26 %, se trouve dans un piège placé entre le haut de la colonne et la pompe à vide, et est constitué d'eau et d'une phase organique. La phase organique est récupérée rapidement, séchée sur carbonate de potassium et distillée. On récupère ainsi de l'éthyl-2 dihydrofuranne IXα identifié comme suit :

l'hydratation facile donne l'éthyl-2 hydroxy 2 tétrahydrofuranne caractérisé par sa phénylurétane : F = 84°.

l'hydrogénation (PtO2 comme catalyseur) effectuée sur 1 g. de produit absorbe 220 ml. d'hydrogène et donne de l'éthyl-2 tétrahydrofuranne pur identifié par chromatographie gazeuse (On vérifie ainsi l'absence de méthyl-2 tétrahydropyranne).

HYDROLYSE DE IIIb

Conduite dans les mêmes conditions que celle du tosylate érythro, la solvolyse est terminée après trois heures d'ébullition.

28,4 g. de tosylate conduisent à 11 g. de produit brut de solvolyse ne donnant aucun pic à la chromatographie gazeuse (composé XIII).

11 g. de produit brut d'hydrolyse distillés dans un Claisen en présence de 1 g. d'alumine d'activité I, avec un bain métallique chauffé à 150-180°,

donnent un distillat composé d'une phase organique et d'eau. Après décantation et séchage de la phase organique sur carbonate de potassium, une seconde distillation donne 2,7 g. d'éthyl-2 dihydro-4-5 furanne : Eb = 108-109°.

L'hydrogénation sur platine de 0,43 g. du produit précédemment obtenu, absorbe 80 ml. d'hydrogène (quantité théorique = 98 ml.), et donne de l'éthyl-2 tétrahydrofuranne XI (vérifié par chromatographie gazeuse).

A partir du produit brut de solvolyse, on obtient avec un rendement de 36 %, la même phénylurétane que celle obtenue précédemment (même mode opératoire).

HYDROLYSE DU TOSYLATE IVa - OBTENTION XXa

1 litre d'eau contenant 40 g. de tosylate est porté à l'ébullition pendant 12 heures. La phase aqueuse est neutralisée par 20 g. de carbonate de potassium et extraite en continu à l'éther. La phase éthérée est lavée par une solution de chlorure de sodium saturée et séchée sur sulfate de sodium. L'éther évaporé, on récupère 18,5 g. d'un produit brut de solvolyse.

18 g. de produit brut distillés dans une colonne à bande tournante donnent :

12,2 g. de produit distillé

3 g de résidu

L'analyse en chromatographie gazeuse du distillat indique que les premières fractions soient 4,56 g. sont composées de Xα, IIa et XXb. Les autres fractions du distillat soient 7,6 g. sont constituées par XXa.

L'alcool XXa ainsi récupéré a un point d'ébullition de 100°,5 sous 17 mm.

Son analyse est la suivante :

% théoriques	% trouvés
C = 66,66	C = 66,40
H = 11,11	H = 11,05

L'analyse du produit d'hydrolyse faite en chromatographie gazeuse sur le produit brut avec l'alcool Ib comme étalon donne les résultats suivants :

composé	XIV	22 %
alcool	Ia	traces
alcool	IIb	15 %
alcool	XXa	56 %
alcool	XXb	7 %

Le composé Xα récupéré dans les premières fractions de distillation provient de la décomposition de XIV. L'eau est récupérée dans le piège placé entre le haut de la colonne à bande tournante et la pompe à vide.

HYDROLYSE DU TOSYLATE IVb

700 ml. d'eau contenant 28 g. de tosylate IVb sont portés à l'ébullition pendant 12 heures. Après addition de 14 g. de carbonate de potassium, le produit de solvolyse est extrait en continu à l'éther. La phase éthérée est

séchée sur sulfate de sodium. L'éther évaporé, on récupère 12 g. (rendement = 78,5 %) de produit brut de solvolyse. Ce produit brut se décompose par distillation à la bande tournante. On récupère cependant en début de distillation un produit identifié par chromatographie gazeuse sur les fractions fraîchement distillées, par hydrogénation et par le spectre de R.M.N. avec l'isobutyl-2 dihydrofuranne α.

Le dosage du produit brut en chromatographie gazeuse avec l'alcool XXa comme produit de référence indique environ 2 % d'alcool XXb, le reste étant le composé XIV.

La déshydratation du produit brut d'hydrolyse suivie d'une hydrogénation conduit à l'isobutyl-2 tétrahydrofuranne (la méthode employée est celle indiquée lors de la solvolyse du tosylate IIIb).

ELIMINATION DE TsOH DU TOSYLATE DE l'ISOPROPYL-2 HYDROXY-3 TETRAHYDROPYRANNE (35)

A 6 g. de Na, sous atmosphère d'azote, on ajoute goutte à goutte 100 ml. d'alcool absolu. L'alcool est ensuite évaporé sous vide avec un capillaire d'azote, jusqu'à réduction du volume de la solution d'éthylate à 50 ml.

A la solution d'éthylate, on ajoute 6 g. de tosylate, et on chauffe à reflux pendant 15 heures. On ajoute alors 100 ml. d'eau, et on extrait la phase aqueuse au pentane.

Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du pentane, le produit récupéré est distillé. On obtient 1,3 g. d'isopropyl-2 dihydro-5-pyranne (Rendement = 52 %) Eb = 45°/25 mm. La pureté du produit est vérifiée par chromatographie gazeuse et par le spectre de R.M.N.

ISOPROPYL-2 HYDROXY-3 TETRAHYDROPYRANNE CIS XXb

8 g. d'alcool XXa oxydés par 24 g. d'anhydride chromique selon la méthode de SARETT donnent 6 g. d'un mélange composé de 54 % de cétone, le reste étant de l'alcool de départ (dosage par chromatographie gazeuse).

4 g. de cétone XXII réduite par 1,2 g. d'hydrure de lithium aluminium donnent 35 g. d'isopropyl-2 hydroxy-3 tétrahydropyranne cis et trans. La chromatographie gazeuse indique que la réduction conduit à :

35 % d'alcool trans XXa

65 % d'alcool cis XXb

Les alcools cis et trans ont été séparés par chromatographie gazeuse préparative.

FORMOLYSE DU TOSYLATE DE TETRAHYDROFURFURYL METHYL CARBINOL ERYTHRO (IIIa)

Une solution de 30 g. de tosylate dans un litre d'acide formique fraîchement distillé est portée à l'ébullition. L'ébullition commencée, celle-ci se continue spontanément pendant 3/4 d'heure.

L'acide formique est ensuite évaporé sous vide. Le résidu est repris

par 40 ml. d'eau, la phase aqueuse après neutralisation par du carbonate de potassium, est extraite à l'éther. La phase éthérée est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium. L'éther évaporé, on récupère 19,2 g. d'un produit brut qui, après distillation donne 11,5 g. d'un mélange de formiates et d'alcools.

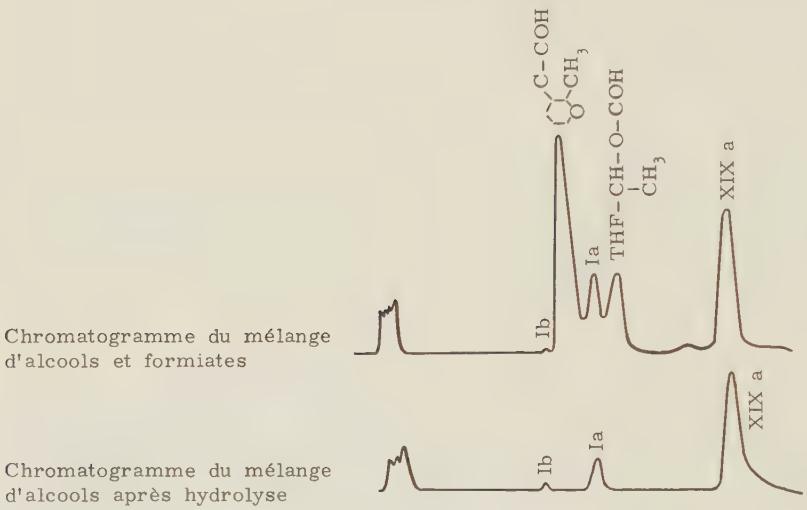
Les formiates sont hydrolysés par agitation pendant 24 heures avec une solution de carbonate de sodium à 5 %. Après extraction de cette nouvelle phase aqueuse à l'éther, on récupère 8,4 g. (Rendement = 71 %) d'un mélange d'alcools dont la composition déterminée en chromatographie gazeuse est la suivante :

XIII : 44 %

Ib : 1 %

Ia : 12 %

XIXa: 43 %



Chromatogramme du mélange d'alcools et formiates

Chromatogramme du mélange d'alcools après hydrolyse

Chromatogrammes sur colonne de P.E.G. 145

FORMOLYSE DU TOSYLATE DE TETRAHYDROFURUFURYL METHYL CARBINOL THREO IIIb

Une solution de 15 g. de tosylate dans 500 ml. d'acide formique fraîchement distillé est portée à l'ébullition pendant deux heures. Après évaporation de l'acide formique sous vide, le résidu est repris par l'eau et la phase aqueuse est neutralisée au carbonate de sodium et laissée une nuit avec agitation (pour hydrolyser les formiates). Après extraction en continu à l'éther, on récupère un produit brut contenant le composé XIII et des traces d'alcool Ib.

FORMOLYSE DU TOSYLATE DE TETRAHYDROFURFURYL ISOPROPYL CARBINOL ERYTHRO IVa

La formolyse a été faite comme celle du tosylate du méthyl tétrahydrofurfuryl carbinol érythro.

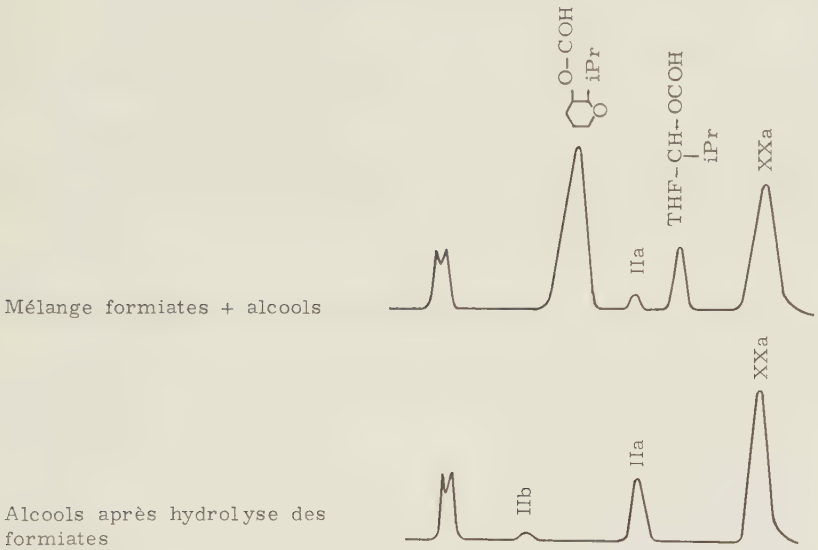
A partir de 30 g. de tosylate, on a récupéré 9,5 g. (Rendement = 65,5 %) d'un mélange d'alccols dont la composition est la suivante :

XIV : 20 %

IIb : traces < 1 %

IIa : 11 %

XXa : 69 %



ACETOLYSE DU TOSYLATE DE TETRAHYDROFURFURYL ISOPROPYL CARBINOL IVb

2,5 g. de tosylate en solution dans un mélange de 10 ml. d'acide acétique et 4 ml. d'eau sont chauffés à 100° pendant quatre heures. Après évaporation de l'acide acétique et de l'anhydride acétique sous vide, le résidu est repris par de l'éther. La phase éthérée est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium contenant 5 % de bicarbonate de sodium. La phase éthérée est séchée et évaporée. On récupère un produit brut d'acétate d'heptanol-1 one-4 méthyl-6 qui après distillation est purifié par chromatographie gazeuse préparative.

Analyse :	% théoriques	% trouvés
	C = 64,86	C = 64,66
	H = 9,20	H = 9,15
	O = 25,94	O = 26,94

Le spectre infra-rouge de cet acétate présente deux bandes carbonyles : l'une à 1.705 cm^{-1}, l'autre à 1.735 cm^{-1}.

ACETOLYSE DANS L'ACIDE DEUTERE DE IVb

Une solution de 8 g. de tosylate IIIb dans un mélange de 25 ml. d'anhydride acétique et 4 ml. d'eau lourde, est portée à l'ébullition pendant 4 heures 1/2. La solution est ensuite traitée comme précédemment. On récupère 7 g. de produit brut qui, par distillation, donnent 2 g. d'acétate d'heptanol-I one-4 méthyl-6. Eb/0,25 mm = 63°.

SOLVOLYSE DU TOSYLATE DE TETRAHYDROFURFURYL METHYL CARBINOL IIIb DANS L'EAU LOURDE

1 g. de tosylate est mis en solution dans 25 ml. d'eau lourde à 99,99 % contenant 4,6 g. de phosphate disodique et 0,75 g. de phosphate monopotassique.

Après chauffage à reflux pendant une nuit, le pH de la solution tombé à 6,75 est ramené à 7 à l'aide de carbonate de sodium. Cette solution est ensuite extraite en continu à l'éther. La R.M.N. montre que le produit ainsi récupéré est fortement deutéré en α du carbonyle.

La colonne à bande tournante employée pour les distillations est une colonne Haag de longueur 1 m.

Les chromatogrammes en phase gazeuse ont été effectués avec les appareils suivants :

Griffin et George Model II

F.E.M. M. 500

Aérograff autoprep A 700

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Perkin Elmer 221.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été obtenus sur un appareil Varian A-60. Les solvants utilisés sont CCl_4 et $CDCl_3$ (étalon interne tétraméthylsilane). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les couplages en cycles par seconde.

BIBLIOGRAPHIE

(1) D. GAGNAIRE - Bull. Soc. Chim., 1960, 1.813

(2) J. COLONGE, P. CORBET - Bull. Soc. Chim., 1.960, 287.

(3) S. WINSTEIN, E. GRUNWALD - J. amer. chem. Soc., 1948, *70*, 828.

(4) R. PAUL - Bull. Soc. Chim., 1937, V, *4*, 846.

(5) D.J. DUVEEN - C.R. Acad. Sci., 1938, *206*, 1.974.

(6) L. CROMBIE, S.H. HARPER - J. chem. Soc., 1950, 1.707.

(7) F.N. PETERS, R. FISCHER - J. amer. chem. Soc., 1930, *52*, 2.079.

(8) N.I. SUIKIN, I.F. BEL'SKU, V.M. SHOSTAKOVSKU - Zh. obshch Khim., 1960, *30*, 2.757.

(9) R.S. TIPSON - J. org. Chem., 1944, *9*, 235.

(10) D. GAGNAIRE, A. BUTT - Bull. Soc. Chim., 1961, 309.

(11) D. GAGNAIRE, P. MONZEGLIO - C.R. Acad. Sci., 1964, *259*, 1.128.

(12) L.P. KUHN - J. amer. chem. Soc., 1958, *80*, 5.950.

(13) L.P. KUHN - J. amer. chem. Soc., 1952, *74*, 2.492.

(14) G. CHIURDOGLU, R. GROOTE, W. MAISCHELEIN, H. VAN RISSEGHEM- Bull. Soc. chim. Belges, 1961, *70*, 342.

(15) I. HORIUTI, M. POLANYI - Trans. Faraday Soc., 1934, *30*, 1164.

(16) S. SIEGEL, G. V. SMITH - J. amer. chem. Soc., 1960, *82*, 6.082.

(17) R.P. LINSTEAD, W.E. DOERING, S.B. DAVIS, L. LEVINE, R.R. WHETSTON - J. amer. chem. Soc., 1942, *64*, 1985.

(18) G.I. POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER, L.H. SARETT - J. amer. chem. Soc., 1953, 422.

(19) D.J. CRAM, F.A. ELHAFEZ - J. amer. chem. Soc., 1952, *74*, 5.828.

(20) D.J. CRAM, K.R. KOPECKY - J. amer. chem. Soc., 1959, *81*, 2;748.

(21) R. HAMELIN - Thèse Paris, 1960.

(22) M. ANDRAC, F. GAUDEMAR, M. GAUDEMAR, B. GROSS, L. MIGINIAC, Ch. PREVOST - Bull. Soc. chim., 1963, 1.385.

(23) H. FELKIN, Y. GAULT - Bull. Soc. chim., 1960, 1.343.

(24) H. GUTOWSKY, M. KARPLUS, D. GRAND - J. chem. Phys., 1959, *31*, 1.278.

(25) H. L. GOERING, R. L. REEVES - J. amer. chem. Soc., 1956, *78*, 4.931.

(26) S. WINSTEIN, B. K. MORSE, E. GRUNWALD, H. W. JONES, J. CORSE, D. TRIFAN, H. MARSHALL - J. amer. chem. Soc., 1952, *74*, 1.127.

(27) E. D. HUGHES, C. K. INGOLD, J. B. ROSE - J. chem. Soc., 1953, 3.839.

(28) S. WINSTEIN, J. TAKAHASHI - Tetrahedron, 1958, *2*, 316.

(29) D. J. CRAM, J. TADANIER - J. amer. chem. Soc., 1959, *81*, 2.737.

(30) H. NORMANT - C. R. Acad. Sci., 1948, *227*, 283.

(31) O. RIOBE - Ann. Chim., 1949, *12*, 607.

(32) R. PAUL - Bull. Soc. chim., 1939, *2*, 331.

(33) N. I. SUIKIN, I. F. BEL'SKU - Zh. obshch. Khim., 1957, *27*, 402.

(34) J. WIEMANN, P. MAITTE - C. R. Acad. Sci., 1946, *223*, 327.

(35) D. J. CRAM - J. amer. chem. Soc., 1953, *75*, 2.293.

(36) R. PAUL, G. HILLY - C. R. Acad. Sci., 1939, 359.

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

"DICHROISME CIRCULAIRE"

Vu et approuvé :
Paris, le 10 mai 1965
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc Zamansky

Vu
et Permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie
de Paris,
Jean ROCHE

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN
Ouvrages scientifiques
TYPO-OFFSET
GAP (Hautes-Alpes)

Dépôt légal nº 127
1966